

С.Ю. Таскаев, В.В. Каныгин

**БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ
ТЕРАПИЯ**



НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

2016

УДК 615.8
ББК 53.6
Т23

Таскаев, С.Ю. Бор-нейтронозахватная терапия / С.Ю. Таскаев, В.В. Каныгин. – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2016. – 216 с.

Рассмотрены вопросы бор-нейтронозахватной терапии – перспективной методики уничтожения клеток злокачественных опухолей путем накопления в них стабильного изотопа бор-10 и последующего облучения нейтронами. В результате поглощения нейтрона бором происходит ядерная реакция с большим выделением энергии в клетке, что приводит к ее гибели. Приведены основы бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей, этапы ее развития, современное состояние разработок источников тепловых нейтронов. Освещены медицинские аспекты проведения терапии и перспективные направления разработки препаратов адресной доставки бора. В деталях представлены результаты разработки и применения источника тепловых нейтронов на основе ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией и литиевой нейтроногенерирующей мишени. Показана применимость формируемого потока нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии. Даны рекомендации по развитию терапии с целью ее внедрения в клиническую практику.

Для физиков, химиков, биологов и медицинских работников, а также студентов и аспирантов физических, химических, биологических и медицинских специальностей университетов.

Рецензенты:

доктор медицинских наук *В.А. Бывальцев*
доктор физико-математических наук *А.А. Иванов*

Монография издана

за счет средств гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006)
и при поддержке Института ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН

ISBN 978–5–7692–1500–1

© Таскаев С.Ю., Каныгин В.В., 2016
© Оформление. Издательство СО РАН,
2016

ВВЕДЕНИЕ

Книга посвящена бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) – перспективной методике терапевтического лечения злокачественных опухолей. Несмотря на то что данная методика была предложена в 1936 г., через четыре года после открытия нейтрона, она до сих пор является экспериментальной и пока еще не дошла до онкологических клиник. Данная ситуация объясняется сложностью реализации ее простых, но в то же время уникальных свойств. Во-первых, ядро изотопа бор-10, одного из двух стабильных изотопов бора, хорошо поглощает нейтроны. Во-вторых, в результате поглощения нейтрона бором происходит ядерная реакция с большим выделением энергии именно в той клетке, которая содержала ядро бора. И, наконец, в-третьих, бор не токсичен, не радиоактивен и в опухолевых клетках его можно накопить больше, чем в здоровых, рядом расположенных. Таким образом, идея бор-нейтронозахватной терапии проста: в клетках злокачественной опухоли накопить бор-10 и облучить опухоль нейтронами. Нейтроны поглощаются бором, происходят ядерные реакции, и уничтожаются только те клетки, в которых было много бора. Лечение онкологических заболеваний с помощью БНЗТ обещает быть простым и элегантным в случае преодоления препятствий на пути реализации ее уникальных свойств.

Актуальность внедрения методики БНЗТ в практику очевидна, поскольку распространенность онкологических заболеваний и, как следствие, смертность неуклонно растут. Так, в США, Японии и других развитых странах непосредственной причиной смерти в более чем 25 % случаев являются злокачественные опухоли, в то время как 70 лет назад – менее 10 %.

Сегодня специалисты из разных областей науки – физики, химии, биологии и медицины – работают над решением трех основных проблем создания медицинской технологии БНЗТ и ее внедрения в клиническую практику. Первая проблема касается создания источника нейтронов, пригодного для размещения в клинике. Вторая – селективная доставка бора в клетки опухоли. Третья – дозиметрия на всех этапах лечения.

Наша книга знакомит читателя с основами бор-нейтронозахватной терапии, этапами ее развития и современным состоянием создания источников нейтронов, разработки препаратов адресной доставки бора, медицинскими аспектами ее применения. Представление материала по определенной теме, как правило, начинается с качественного изложения явления, содержит детали обсуждаемой проблемы и сопровождается ссылками на

первоисточники, которые позволят сориентироваться в научной информации и помочь в начале исследовательской деятельности в этой области.

Книга основана на аналитическом обзоре результатов работ, опубликованных в научных журналах или представленных на научных конференциях, а также включает результаты оригинальных экспериментальных и расчетных исследований, проведенных авторами.

Свой вклад в разработку и создание ускорительного источника нейтронов ИЯФ СО РАН и в проведение научных исследований на нем внесли многие сотрудники, некоторых из них авторы хотели бы с благодарностью отметить. Из Института ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН это: Б.Ф. Баянов, канд. техн. наук И.Н. Сорокин, А.С. Кузнецов, канд. физ.-мат. наук А.Н. Макаров, В.И. Алейник, Д.А. Касатов, И.М. Щудло, Т.В. Сычева, А.Г. Башкирцев, Ю.М. Остреинов, В.И. Эдель, Л.В. Желнов, канд. техн. наук В.В. Широков, д-р физ.-мат. наук Ю.И. Бельченко, канд. физ.-мат. наук А.Л. Санин, канд. техн. наук В.Я. Савкин, д-р физ.-мат. наук В.И. Давыденко, канд. техн. наук Г.Е. Деревянкин, В.А. Капитонов, канд. физ.-мат. наук С.Г. Константинов, канд. физ.-мат. наук А.М. Кудрявцев, канд. физ.-мат. наук Е.Д. Бендер, А.С. Кривенко, д-р физ.-мат. наук А.В. Бурдаков, чл.-корр. РАН Г.И. Димов, В.П. Белов, А.И. Горбовский, В.В. Кобец, Г.С. Крайнов, д-р техн. наук Р.А. Салимов, д-р техн. наук Н.К. Куксанов, П.В. Зубарев, канд. физ.-мат. наук М.А. Тиунов, академик РАН Л.М. Барков; из ряда других научных организаций России: д-р физ.-мат. наук В.Н. Кононов, канд. физ.-мат. наук О.Е. Кононов, канд. мед. наук А.С. Сысоев, д-р техн. наук В.Ф. Хохлов, канд. физ.-мат. наук И.Н. Шейно, д-р хим. наук В.И. Брегадзе, канд. техн. наук Г.Г. Смирнов, канд. физ.-мат. наук Г.Н. Мальшкин, Е.А. Кашаева, Я.З. Кандиев, канд. биол. наук О.Ю. Волкова, канд. биол. наук Л.В. Мечетина, канд. мед. наук Р.А. Мухамадияров, канд. мед. наук И.В. Василевская, А.И. Кичигин, В.Б. Каныгин, М.Г. Жданова, А.И. Яруллина, а также проф. В. Зауэрвайн из клиники Университета Эссен (Германия), А.А. Заборонок и проф. К. Накай из клиники Университета Цукуба (Япония).

Особую благодарность авторы выражают д-ру физ.-мат. наук, проф. Г.И. Сильвестрову, д-ру физ.-мат. наук, проф. А.А. Иванову (Новосибирск), чл.-корр. РАН, проф. А.Л. Кривошапкину (Москва), д-ру мед. наук, проф. В.А. Бывальцеву (Иркутск) и проф. Тору Кобаяси (Япония).

Глава 1

ОСНОВЫ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) является формой бинарной радиотерапии, использующей уникально высокую способность нерадиоактивного ядра бора-10 (^{10}B) поглощать тепловой нейтрон (n). Сечение реакции поглощения нейтрона с последующим, практически мгновенным распадом образованного в возбужденном состоянии ядра бора-11 на α -частицу и ядро лития-7 приведено на рис 1. Сечение этой реакции, записываемой как $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, составляет величину 3835 б¹ для теплового нейтрона² и уменьшается обратно пропорционально с увеличением скорости нейтрона. Такая величина сечения действительно является большой – достаточно обратить внимание на представленный на этом рисунке график сечения упругого рассеяния нейтрона на ядре бора-10. Оно практически не зависит от энергии нейтрона и во много раз меньше – всего в районе 2 б.

Сделаем небольшое отступление для того, чтобы дать общие сведения об основных процессах взаимодействия нейтрона с атомными ядрами и о принятой терминологии. Атомное ядро состоит из нуклонов – положительно заряженных протонов и нейтральных нейтронов, которые связаны между собой сильным взаимодействием. Количество протонов в ядре определяет его зарядовое число, оно равно порядковому номеру атома в таблице Менделеева и определяет химические свойства соответствующего элемента. Ядра с одинаковым числом протонов и разным числом нейтронов называются изотопами. Полное количество нуклонов в ядре называется его массовым числом и приблизительно равно средней массе атома, указанной в таблице Менделеева. Так, в ядре бора, пятом элементе таблицы Менделеева, содержится 5 про-

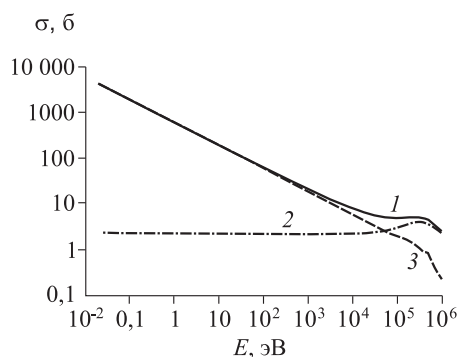


Рис. 1. Зависимость полного сечения взаимодействия нейтрона с ядром бора-10 (1), σ , в том числе упругого рассеяния (2) и реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ (3) от энергии E нейтрона (база данных ENDFB-VII.1)

¹ б – сокращение от барн – единицы измерения площади; 1 б = 10⁻²⁴ см².

² Тепловым называют нейтрон с энергией 0,025 эВ, т.е. находящимся в тепловом равновесии со средой, имеющей комнатную температуру.

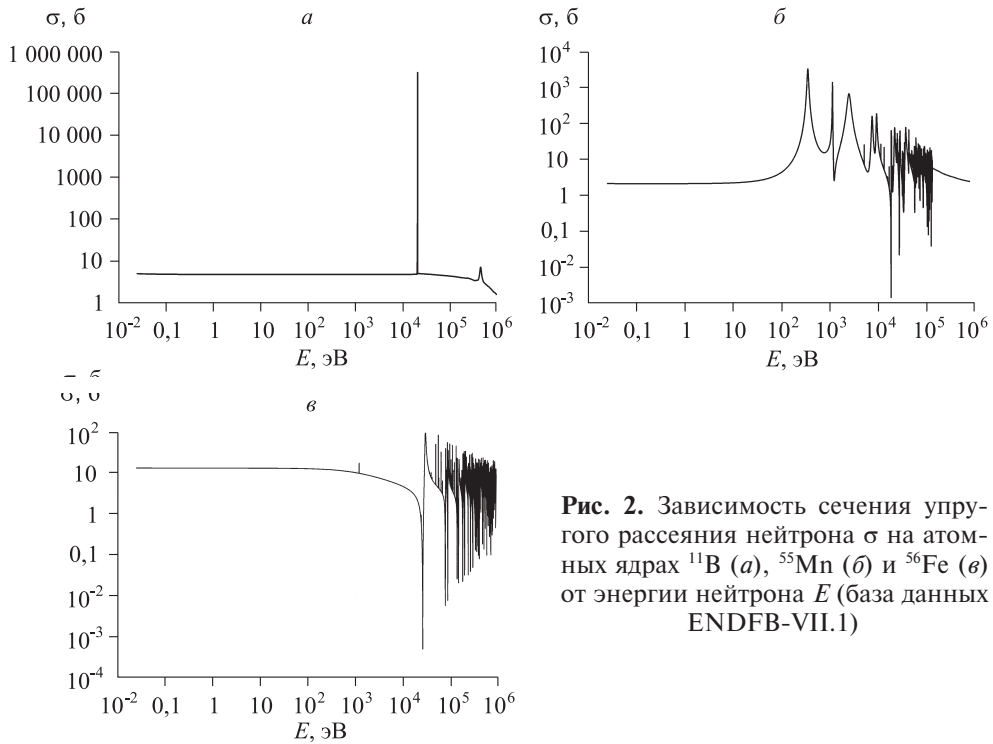


Рис. 2. Зависимость сечения упругого рассеяния нейтрона σ на атомных ядрах ^{11}B (а), ^{55}Mn (б) и ^{56}Fe (в) от энергии нейтрона E (база данных ENDFB-VII.1)

тонов. Известно 14 изотопов бора, из них только два стабильны: с пятью нейтронами – он обозначается ^{10}B , и с шестью – ^{11}B . Природный бор состоит из изотопа ^{10}B с концентрацией примерно 19 % и изотопа ^{11}B с концентрацией 81 %. Размер ядра, точнее, радиус действия ядерных сил, связан с массовым числом A простым соотношением: $r = 1,23 \cdot 10^{-13} A^{1/3}$ см; геометрическое сечение ядра бора примерно равно 0,23 б. Большинство сечений ядерных реакций имеют значения порядка или меньше геометрических сечений ядер, однако есть реакции, сечения которых много больше геометрических сечений ядра.

Как видно из рис. 1 и 2, а, сечение упругого рассеяния нейтрона на боре несколько больше его геометрического сечения – примерно 2 б для ^{10}B и 5 б для ^{11}B . Такая величина сечения характерна для упругого рассеяния нейтрона на большинстве ядер – 1,5 б для ^{27}Al , 10 б для ^{56}Fe , 11 б для ^{208}Pb . Но есть и исключения: так, нейтрон с энергией 340 эВ с огромной вероятностью рассеивается на марганце (^{55}Mn , $\sigma = 3177$ б, рис. 2, б), в то время как нейтрон с энергией 24,5 кэВ практически свободно пролетает сквозь железо (^{56}Fe , $\sigma = 0,0005$ б, рис. 2, в). Все потому, что эффективные сечения определяются не столько геометрическими размерами сложных микрочастиц, сколько волновыми свойствами частиц. При определенных условиях могут образовываться связанные состояния, приводящие к очень сложной картине поведения сечений в функции энергии (см. рис. 2, б и в). Одно из таких связанных состояний, представленных на рис. 1, реализует-

ся при взаимодействии нейтрона с ядром ^{10}B – оно приводит к поглощению нейтрона ядром бора с огромной вероятностью. Уменьшение сечения с увеличением скорости нейтрона указывает на то, что сечение процесса определяется дебройлевской длиной волны. При увеличении скорости нейтрона время его пребывания в поле действия ядерных сил и, следовательно, вероятность взаимодействия уменьшаются. Обратим внимание на тот факт, что в то время, как ядро ^{10}B с огромной вероятностью поглощает нейтрон с последующим распадом, с ядром ^{11}B такой реакции не происходит вплоть до энергий нейтронов 7,2 МэВ.

Вернемся к БНЗТ. Поглощение нейтрона ядром ^{10}B приводит к мгновенной ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ с выделением энергии 2,79 МэВ. В 6,1 % случаев энергия распределяется только между ядром лития и α -частицей, в 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает γ -квант с энергией 0,48 МэВ. Продукты ядерной реакции, ядро лития с энергией 0,84 МэВ и α -частица с энергией 1,47 МэВ, характеризуются высоким темпом торможения (средние значения 162 и 196 кэВ · мкм⁻¹ соответственно) и малым пробегом этих частиц в воде или в ткани организма – 5,2 и 7,5 мкм (характерный размер клеток млекопитающих). Темп торможения γ -кванта существенно ниже, средняя длина свободного пробега его в воде составляет 10 см. Следовательно, выделение основной части энергии ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, а именно 84 %, ограничивается размером одной клетки. Таким образом, селективное накопление бора-10 внутри клеток опухоли и последующее ее облучение нейтронами должны приводить к разрушению клеток опухоли с относительно малыми повреждениями окружающих здоровых клеток. Эта основная идея БНЗТ была сформулирована Лочером³ в 1936 г. [1], вскоре после открытия Чадвиком⁴ нейтрона в 1932 г. [2] и описания Тэйлором и Голдхабером реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ [3].

Следует отметить, что еще ряд ядер характеризуется большим сечением поглощения теплового нейтрона (табл. 1). Однако поглощение нейтрона большей частью из них – ^{113}Cd , ^{135}Xe , ^{149}Sm , ^{151}Eu , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{147}Hf , ^{199}Hg – ведет к (n,γ) -реакции, которая не обеспечивает локальности выделения энергии из-за низкого темпа торможения γ -квантов. Пристальное внимание ряда исследователей было приковано к гадолинию-157. На первый взгляд применение этого изотопа кажется более привлекательным, чем применение изотопа бора-10, из-за почти в 67 раз большей вероятности поглощения нейтрона, в 2,8 раза большего выделения энергии и того, что препараты с гадолинием широко используются в качестве парамагнитного контрастного вещества в магнитно-резонансной томографии. Однако из всей суммарной энергии распада в 7,937 МэВ только 63 кэВ от конверсионных и ожэ-электронов выделяется в размере менее 50 мкм. Основным же продуктом распада является жесткое γ -излучение [4] со средним пробегом в биологической ткани порядка 40 см. Таким образом, гадоли-

³ Gordon L. Locher, американский рентгенолог.

⁴ James Chadwick, сэр, английский физик, лауреат Нобелевской премии по физике за 1935 г.

Т а б л и ц а 1

Изотопы с сечением поглощения теплового нейтрона более 500 б

Изотоп	Распространенность, %	Период полураспада	Вид реакции	Сечение, б
³ He	0,000013	Стабильный	(<i>n,p</i>)	5333
⁶ Li	7,4	»	(<i>n,α</i>)	940
¹⁰ B	19	»	(<i>n,α</i>)	3835
¹¹³ Cd	12	»	(<i>n,γ</i>)	20600
¹³⁵ Xe	—	9,14 ч	(<i>n,γ</i>)	2720000
¹⁴⁹ Sm	14	Стабильный	(<i>n,γ</i>)	42080
¹⁵¹ Eu	48	»	(<i>n,γ</i>)	9200
¹⁵⁵ Gd	15	»	(<i>n,γ</i>)	61100
¹⁵⁷ Gd	15	»	(<i>n,γ</i>)	259000
¹⁷⁴ Hf	0,16	2 · 10 ¹⁵ лет	(<i>n,γ</i>)	561
¹⁹⁹ Hg	17	Стабильный	(<i>n,γ</i>)	2150
²³⁵ U	0,7	7 · 10 ⁸ лет	(<i>n,f</i>)	681
²⁴¹ Pu	—	13,2 года	(<i>n,f</i>)	1380
²⁴² Am	—	16 ч	(<i>n,f</i>)	8000

П р и м е ч а н и е. *n* – нейтрон; *p* – протон; *f* – осколки; *α* – *α*-частица; *γ* – *γ*-квант.

ний-нейтронозахватная терапия не создает условия для локального выделения энергии – она обеспечивает только однородность дозы в достаточно большом объеме. Хотя в ряде проведенных предклинических исследований с применением гадолиния и отмечаются положительные результаты [4–10], реальная польза такого подхода для терапии злокачественных опухолей не показана.

Локальность могут обеспечить несколько (*n,α*)- и (*n,f*)-реакций вследствие быстрого торможения образующихся *α*-частиц или продуктов деления ядер. Но применение этих реакций практически не изучалось в силу высокой токсичности лития или радиоактивности урана, плутония и америция. Основные экспериментальные работы и клиническое применение в нейтронозахватной терапии базируются на использовании бора.

Первое облучение нейтронами фрагментов опухоли с борной кислотой было проведено Крюгером в 1940 г. [11]. В 1951 г. важный результат был получен Свитом⁵ – обеспечено селективное накопление бора в опухолевых клетках пациента [12, 13]. С этого времени началось клиническое применение БНЗТ.

В развитии методики БНЗТ выделяют четыре периода [14, с. 3].

Первый период связан с ранними клиническими испытаниями, проведенными проф. Фарром⁶ и проф. Свитом в США с 1951 по 1961 г. на специально построенных ядерных реакторах в Брукхейвенской националь-

⁵ William H. Sweet, профессор.

⁶ L.E. Farr, профессор.

ной лаборатории и в Массачусетском технологическом институте [15, 16]. Эти испытания не продемонстрировали терапевтическую эффективность метода [17, 18]. Причина заключалась в слабой селективности и низкой концентрации бора, из-за чего «фоновое» облучение протонами отдачи и γ -квантами в результате реакций $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ и $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ было достаточно велико.

Второй период определили пионерские работы доктора Хатанака⁷ с сотрудниками, проведенные в Японии с 1968 по конец 80-х годов. Хатанака стал применять внутриартериальную инъекцию боркаптата натрия⁸ (BSH), синтезированного Соловэй [19], он проводил открытое облучение опухоли после хирургии и добился впечатляющих результатов – 5-летняя выживаемость составила 58 % для группы пациентов со злокачественными глиомами 3 и 4 градаций [20]. В 1987 г. Мисима⁹ осуществил лечение поверхностной злокачественной меланомы, применив борфенилаланин¹⁰ (BPA) [21].

Эти результаты дали толчок третьему периоду развития нейтронозахватной терапии – клиническим испытаниям глубинных внутримозговых опухолей с применением пучков эпитепловых нейтронов от ядерных реакторов. Терапия пациентов была проведена в Брукхейвенской национальной лаборатории [22] и в Массачусетском технологическом институте [23] США, в Голландии [24], Финляндии [25], Швеции [26], Чехии [27, 28], Японии [29], Аргентине [30] и Тайване [31]. Бор-нейтронозахватная терапия была распространена и на другие заболевания, такие как опухоль шеи [32, 33], менингиома [34], мезотелиома плевры [35] и гепатоцеллюлярная карцинома [36]. Несмотря на предпринятые усилия и научный прогресс, внутренние проблемы привели к серьезному кризису. До сих пор только ядерные реакторы способны были производить требуемые пучки эпитепловых нейтронов. Однако функционирование этих установок сильно зависит от политической поддержки, и в силу разных причин все они прервали проведение терапии, за исключением установок Института реакторных исследований Университета Киото (Япония), Национального университета Цинхуа (Тайвань) и Атомного центра Барилоче (Аргентина). Свертывание исследований были обусловлены только политическими и экономическими причинами, а никак не клиническими результатами.

В настоящее время исследования по БНЗТ неизбежно переходят в следующий период, связанный с использованием ускорителей заряженных частиц для получения пучков эпитепловых нейтронов. Профессор Зауэрвайн¹¹ в заключении вводной статьи книги [14, стр. 9] подчеркивает: «Ключевой

⁷ Hiroshi Hatanaka, профессор, нейрохирург.

⁸ Обогащен изотопом бора-10. Химическая формула $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$.

⁹ Yutaka Mishima, профессор Университета Кобе (Япония), дерматолог.

¹⁰ Обогащенный изотопом бора-10 борфенилаланин в оптически изомерной форме L. Химическая формула $(\text{HO})_2^{10}\text{B}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$.

¹¹ Wolfgang Sauerwein, профессор, отделение радиотерапии университета г. Эссена (Германия).

фактор для успеха БНЗТ в первую очередь заключается в сотрудничестве специалистов различных дисциплин: ядерной физики, хирургии, химии, радиационной онкологии, математики, радиобиологии. ... Второй важный аспект состоит в наличии надежного источника нейтронов, размещаемого в клинике. До тех пор, пока технические проблемы не будут решены, не будет реального прогресса в БНЗТ. Аспект лекарственных препаратов, который раньше часто казался узким местом БНЗТ, менее важен. Два препарата, которые уже использовались в клинических испытаниях, а именно BSH и ВРА, обеспечивают очень хороший градиент бора между некоторыми опухолями и окружающими нормальными клетками, чтобы планировать и продолжать клинические испытания»¹².

¹² Перевод С.Ю. Таскаева.

Глава 2

РЕАКТОРНЫЕ ИСТОЧНИКИ НЕЙТРОНОВ

Традиционным источником нейтронов являются ядерные реакторы, в которых осуществляется управляемая самоподдерживающаяся цепная реакция деления ядер, сопровождаемая выделением энергии и нейтронов. При проведении клинических испытаний бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) в качестве источников нейтронов применялись ядерные реакторы на тепловых нейтронах, в которых деление ядер ^{235}U индуцируется тепловыми нейтронами. Энергетический спектр испускаемых нейтронов хорошо описывается распределением: $F(E) = 0,77\sqrt{E} \exp(-0,775 E)$. Спектр нейтронов простирается до 10 МэВ и имеет среднюю энергию около 2 МэВ.

Для первых испытаний методики были специально спроектированы и построены исследовательские ядерные реакторы: VMRR в Брукхейвенской национальной лаборатории (США) [37] и MITR в Массачусетском технологическом институте (Бостон, США) [38] (рис. 3). Заметим, что прецедентов строительства реакторов для БНЗТ¹³ не было, исследования проводились на имеющихся. На двух специализированных реакторах получали нейтроны с низкой энергией, потому как такие пучки создаются относительно просто. Однако тепловые нейтроны не обладают достаточной энергией, чтобы проникать глубоко в ткань, и поглощенная доза, таким образом, макси-



Рис. 3. Реактор MITR в Бостоне: слева — вид с улицы, справа — терапевтическое помещение (фото С.Ю. Таскаева, 2004 г.)

¹³ Исключением можно считать проект реактора мощностью 30 кВт для пекинской больницы [40].

мальна лишь на поверхности. По причине неглубокого проникновения нейтронов доктором Свитом применено интраоперационное лечение мультиформной глиобластомы: сначала после трепанации черепа хирургически удалялась большая часть опухоли, а затем проводилось облучение нейтронами [15, 17]. Впоследствии такой подход применил, и вполне успешно, его ученик доктор Хатанака на ряде реакторов в Японии [39].

Основной задачей получения нейтронного пучка является создание однородного распределения тепловых нейтронов в опухоли, включая область вокруг опухоли и участки с подозрением на онкологию. При этом объем терапии может быть значительно больше по сравнению с традиционной лучевой терапией. Это связано с тем, что поглощенная доза в здоровой ткани гораздо меньше, чем в опухоли, содержащей бор. Кроме того, нейтронные пучки требуют наличия коллиматоров для предотвращения облучения органов и тканей, которые могут оказаться чувствительными к радиации или содержать некоторое количество введенного ранее бора. При этом побочное излучение от взаимодействия нейтронов с веществом здоровой ткани или с бором, накопившимся в этой ткани, также должно быть ограничено как изнутри, так и снаружи. При этих условиях разумный выбор характеристик пучка нейтронов помогает выполнить многие из этих задач. Однако в клинических условиях планирование расчетов было направлено на подбор опухолевых доз, ограниченных предельно допустимыми дозами для здоровой ткани, путем моделирования помещения, размера диаметра пучка, а также вариантов его фильтрации. Поэтому нет ничего удивительного в том, что доклинические испытания БНЗТ до сих пор были направлены на исследование безопасности и осуществимости этого экспериментального метода лечения. Результаты этих исследований не позволяют заключить, что имеющихся клинических данных достаточно для полной оптимизации доставки пучка. Таким образом, хотя некоторые характеристики нейтронного пучка известны, желательно, чтобы лучевые установки были универсальны и имели возможность адаптироваться к необходимым характеристикам пучка в процессе накопления клинического опыта. Общие требования к терапевтическому пучку нейтронов изложены в работе [41], реакторные источники критически рассмотрены в [42].

Осознав преимущества, которые дает облучение глубоко расположенных опухолей без необходимости их хирургического обнажения, исследователи начали поиск нейтронных пучков с большей энергией, позволяющих достичь желаемого увеличения количества тепловых нейтронов в толще ткани. Начиная с 1990-х годов модифицировано значительное количество исследовательских и экспериментальных реакторов для получения эпитепловых нейтронных пучков. В табл. 2 перечислены все реакторы, на которых осуществлялась БНЗТ, с указанием количества облученных пациентов к маю 2015 г. Из таблицы видно, что наибольшее количество пациентов облучено в Японии на реакторе Института реакторных исследований Университета Киото (рис. 4) и реакторе Японского научно-исследовательского института по атомной энергии (рис. 5) и др.

Т а б л и ц а 2

Список реакторов, на которых проводились клинические испытания методики БНЗТ

Реактор	Организация, город, страна	Годы проведения терапии	Количество пациентов
BMRR	Брукхейвенская национальная лаборатории, Брукхейвен, США	1951–1961, 1994–1999	42
MITR	Массачусетский технологический институт, Бостон, США	1959–1961	99
MIT-FCB		1994–2003	
KUR	Институт реакторных исследований Университета Киото, Куматори, Япония	1974, 1987, 1990–2006, 2009 – по настоящее время	563
JRR-3	Японский научно-исследовательский институт по атомной энергии, Токай, Япония	1969	1
JRR-2		1990–1996	33
JRR-4		1999–2015	105
HTR	Учебный реактор Хитахи, Токай, Япония	1968–1974	13
MuTR	Институт технологических исследований Мусаси, Токио, Япония	1977–1989	108
FiR1	Хельсинки, Финляндия	1991–2011	314
HFR	Петтен, Голландия	1997–2004	30
LVR-15	Рез, Чехия	2000	2
R2-0	Студвик, Швеция	2001–2005	22
TAPIRO	ЕНЕА, Рим, Италия	2002, 2004	2
THOR	Синьчжу, Тайвань	2010–2015	34
RA-6	Барилоче, Аргентина	2003–2015	7



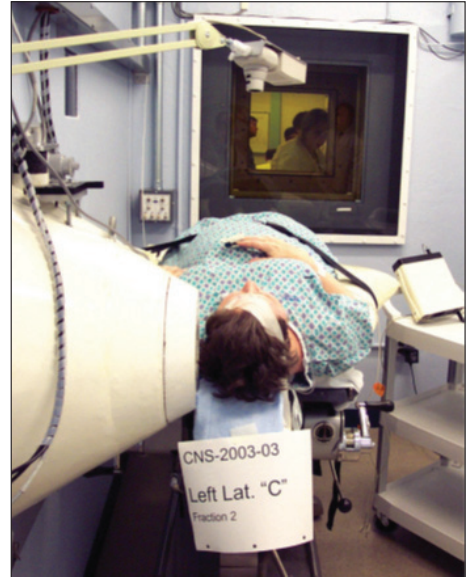
Рис 4. Фотография реактора KUR внутри защищенного зала (фото С.Ю. Таскаева, 2006 г.)



Рис. 5. Фотография реактора JRR. На переднем плане С.Ю. Таскаев (слева) и Г.И. Сильвестров (справа) (фото С.Ю. Таскаева, 2000 г.)

Стоит обратить внимание на экспериментальный зал большинства существующих исследовательских реакторов. Как правило, такой зал окружен радиационно-защищенным зданием, расширить или просто модифицировать которое чрезвычайно сложно. Это обстоятельство ограничивает пространство для построения медицинских учреждений рядом с реактором. Кроме того, эпитепловые пучки, используемые в исследованиях БНЗТ, требуют примерно 1 м защитного бетона, чтобы обеспечить низкий уровень радиации. В то же время планировка самой комнаты терапии диктуется фиксированным и, как правило, расположенным горизонтально пучком, который находится на некотором удалении от входа в радиационно-защищенное здание. Расположение пучка на уровне пояса считается удобной позицией для работы персонала и для пациентов, лежащих и встающих со стола. Относительно небольшие расстояния от апертуры до пациента, несколько сантиметров, обуславливаются сильнорасходящимся пучком (рис. 6). Исключение составляет реактор в Петтене, где при использовании хорошо коллимированных пучков воздушный зазор в 30 см не оказывает губительного влияния на плотность потока нейтронов. В ранних случаях расположение пациента облегчалось тем, что пучок попадал в комнату через конусообразный коллиматор, который обеспечивал достаточно пространства для расположения пациента под любым углом относительно пучка. Это удобно также и тем, что доступный из комнаты облучения коллиматор позволял менять размер и форму его отверстия. Стены и установленные на потолке лазеры для выделения центральной оси пучка позволяют производить установку с применением методов, предложенных для обычной радиотерапии, что повышает комфорт пациента, а также делает установку

Рис. 6. Коллиматор на MIT FCB. Воздушный зазор равен 3 см



более простой и эффективной. Проецирование точек входа и выхода пучка, как это делается в Бостоне, также весьма полезно и может использоваться в качестве эталона. Например, на реакторе FiR1 в Финляндии для предварительного позиционирования пациента используются макет пучка и специально спроектированная кушетка вне комнаты терапии. Когда положение пациента будет правильным, эта кушетка может быть перемещена в комнату и точно установлена [43]. Двусторонняя аудиосвязь между консолью управления и терапевтическим кабинетом важна как для удобства работы, так и для безопасности, так как позволяет сотрудникам общаться и следить за пациентом во время облучения. Некоторые объекты оснащаются экранированными окнами, которые помогают успокоить пациента видом на улицу.

В табл. 3 приведены характеристики большинства эпитепловых нейтронных пучков, которые были использованы в клинических испытаниях. Данные взяты из экспериментального исследования, в котором сравнивались семь различных клинических эпитепловых нейтронных пучков [44], а также из опубликованных отчетов о производительности и особенностях установок для облучения [17, 45, 46].

Глубина воздействия терапии определяется величиной, до которой поглощенная доза в опухоли, там расположенной, превосходит максимальную дозу в здоровой ткани. Она должна превышать 8 см. Фильтр толщиной 8–10 мм из чистого ${}^6\text{Li}$, как в случае пучков реакторов в Студсвике и Бостоне, обеспечивает значительное увеличение глубины терапии, тем самым улучшая покрытие дозой самых глубоких опухолей [47]. Литиевый фильтр, однако, уменьшает интенсивность пучка примерно на 50 %, что увеличивает время лечения. Поэтому фильтрацию ${}^6\text{Li}$ лучше всего использовать в качестве варианта для более глубоких опухолей в пучках с наибольшей интенсивностью, где сниженная мощность не приводит к чрезмерно длительному облучению.

Терапевтическое отношение является отношением дозы в опухоли к максимальной дозе в нормальной ткани. Оно варьирует между значениями 5 и 6 в большинстве пучков при использовании ВРА, что означает 5–6-кратное превышение дозы в опухоли по сравнению со здоровыми тканями.

Таблица 3

Характеристики пучков ядерных реакторов

Показатель	MIT-FCB	MIT-FCB*	R2-0	FiR1	BMRR	LVR	HFR	KUR	JRR-4
Глубина терапии, см	9,3	9,9	9,7	9,0	9,3	8,6	9,7	8,0	
Терапевтическое отношение	6,0	5,7	5,6	5,8	6,0	4,2	5,4	5,7	
Время достижения 12,5 Гр, мин	6,7	12,5	19	28	38	24	66	44	
$\Phi_{\text{epH}}, 10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$	6,4	3,0	1,4	1,2	1,1	0,60	0,33	0,46	2,2
Вклад фотонов, $10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^{-2}$	3,6	4,6	12,6	0,9	1,5	10,8	3,8	2,8	2,6
Вклад быстрых нейтронов, $10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^{-2}$	1,4	2,3	8,3	3,3	2,6	16,9	12,1	6,2	3,1
Диаметр пучка, см	12		14 × 10 (прямо.)	14	12	12	12	12	15
Медицинская зона, м ²	14			6,4	20	8,8	12,2	7,8	27

*С литиевым фильтром.

Высокая интенсивность пучка очень важна для минимизации количества курсов терапии. Непродолжительные по длительности облучения курсы более комфортны для пациента и обслуживающего персонала, уменьшают ослабление терапевтического отношения, которое возникает в процессе вымывания введенного препарата из опухоли.

Облучение головного мозга предусматривает наличие апертуры круглой формы с диаметром от 12 до 16 см. Апертуры с изменяемым диаметром использованы в нескольких учреждениях, и это полезно в плане минимизации побочного облучения и облучения опухоли соответствующей дозой без лишнего риска для других органов.

Коллимированные нейтронные пучки также помогают минимизировать облучение здоровой ткани и улучшают воздействие на глубоко расположенные опухоли [44]. Хорошая коллимация облегчает позиционирование пациента и минимизирует погрешности, связанные с затуханием дозы. На установке в Бостоне плотность потока эпитепловых нейтронов снижается с расстоянием как 0,7 %/мм, и обычно применяемый воздушный зазор в 3 см умеренно снижает интенсивность пучка примерно на 20 % [48]. Поэтому погрешность при позиционировании в 5 мм дает ошибку во введенной дозе до 3,5 %, что сопоставимо с погрешностями от других источников. Еще больший воздушный зазор между пациентом и апертурой использован в Петтене, где коллимация пучка чрезвычайно высока, и его интенсивность уменьшается меньше чем на 20 % на расстоянии более 30 см от апертуры. Полная ширина

на половине максимума поперечного сечения пучка нейтронов, измеренная в воздухе на расстоянии 30 см от коллиматора, только на 10 % шире номинальной апертуры пучка. Поэтому пациенты могут быть расположены на таком расстоянии, при котором погрешность в осевом позиционировании незначительна [49].

Коллиматор, который выступает в пространство комнаты, помогает комфортно расположить пациента, особенно когда при облучении головы мешают плечи пациента. С появлением относительно интенсивных и чистых пучков эпитепловых нейтронов больше внимания стало уделяться эксплуатационным характеристикам, например, в Финляндии установка была изменена с целью улучшения позиционирования пациента [50]. Длинный, выступающий коллиматор, доступный изнутри комнаты и легко адаптированный для изменения размеров и форм апертуры, дает большую гибкость в планировании лечения и облегчает размещение пациента при различно расположенных опухолях. Площадь комнаты для облучений, примерно 9 м², с центром вокруг пучка достаточна для проведения боковых облучений головного мозга пациента с каждой стороны. Некоторые установки, представленные в табл. 3, имеют больше места для пациента и необходимого для мониторинга оборудования. Однако расположение поля облучения зависит от геометрии помещения, которая ограничена углами вокруг центра пучка. В качестве примера может служить такая комната в JRR-4, она вместительная, но длинная и узкая возле отверстия пучка, что ограничивает расположение пациента.

Некоторые установки имеют возможность изменять энергетический спектр нейтронов. Добавление на пути пучка резервуара с тяжелой водой смягчает спектр нейтронов практически без потерь [26, 46, 51]. Добавление же кассеты с твердым металлическим литием делает энергетический спектр нейтронов более жестким [26, 44]. Поэтому пучки, полученные на установках на основе реактора, могут иметь нейтроны, охватывающие весь спектр энергетического интереса в БНЗТ – от тепловых до ~ 10 кэВ, и это может оказаться выгодно, так как нейтроны одной энергии не могут оптимально воздействовать на опухоли, находящиеся на разных глубинах.

Рассмотрим подробнее установку MIT-FCB Массачусетского технологического института, использующую подкритический ядерный реактор MIT-II мощностью 6 МВт (рис. 7) [52, 53]. В нижнем левом углу рисунка изображен вертикальный тепловой пучок с медицинской комнатой, которые были включены в первоначальный проект MITR и обеспечили пучок тепловых нейтронов в ранних исследованиях. Горизонтальный экранированный канал пучка длиной 2,5 м направляет нейтроны от преобразователя в комнату облучения. Канал пучка состоит из серии нейтронных фильтров/замедлителей Al (81 см), Teflon® (13 см) и Cd (0,5 мм), свинцовой защиты (8 см) и большого конического коллиматора длиной 1,1 м с 15-сантиметровыми свинцовыми стенками, который заканчивается коллиматором пациента. Экспериментальное исследование эффектов радиационного повреждения подтвердил тот факт, что фтор, содержащийся в Teflon®, является химически стабильным, и материал сохраняет адекватные меха-

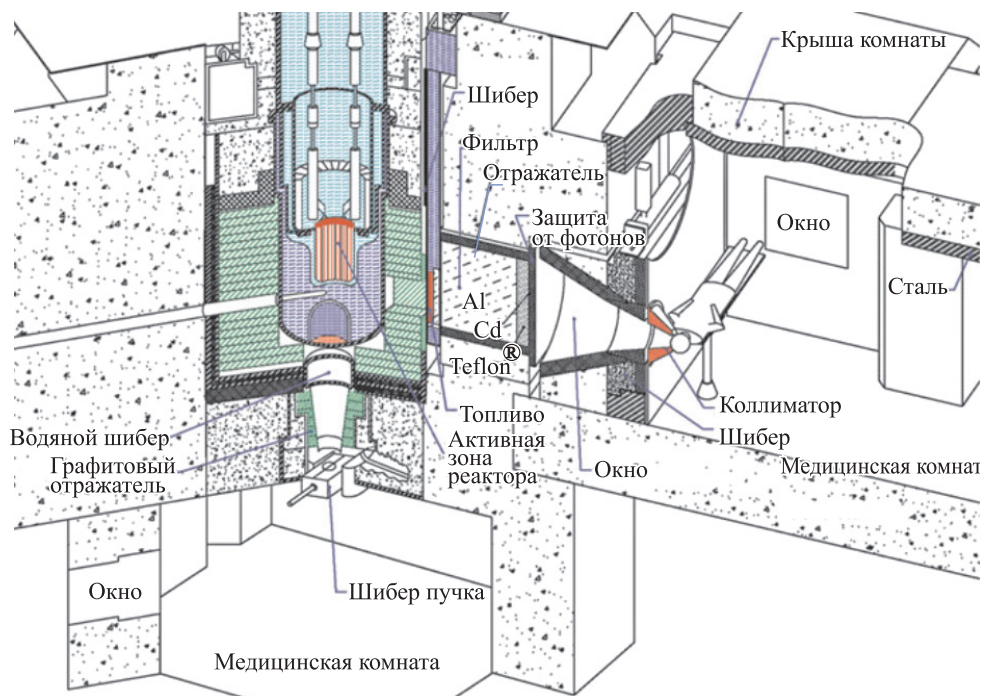


Рис. 7. Изометрический вид установки MIT-FCB

нические свойства в течение ожидаемого срока службы установки [53]. Коллиматор пациента длиной 0,42 м сделан из смеси свинца, бора и эпоксидной смолы (с добавлением в нее лития, обогащенного изотопом ${}^6\text{Li}$ до 95 %), имеет отверстие для вставки в канал пучка кассеты, оснащенной 8-миллиметровым литиевым диском (также на 95 % обогащенный ${}^6\text{Li}$). Этот фильтр делает нейтронный пучок жестче, убирая некоторые нейтроны с низкой энергией, и может увеличить полезное терапевтическое проникновение пучка к глубоколежащим опухолям.

Пучок нейтронов контролируется тремя встроенными в линию шиберами (заслонками), действующими независимо друг от друга. Первый из них, находящийся рядом с активной зоной реактора, представляет собой слой кадмия толщиной 0,5 мм с последующим листом алюминия 6,4 мм, легированным природным изотопом бора. Этот шибер модулирует скорость деления в преобразователе (и интенсивность пучка) между 1 и 100 % путем экранирования топлива преобразователя от тепловых нейтронов. Далее по ходу от активной зоны находится бак размером 68 см, наполненный легкой водой (H_2O), которая обеспечивает эффективное торможение нейтронов. За ним расположен механический шибер, который позволяет эффективно включать и выключать пучок (снижая интенсивность пучка на 2–3 порядка) в течение 3 с во время терапии. Этот шибер представляет собой боль-

шую скользящую пластину, состоящую из борированного ($0,1 \text{ г/см}^3 \text{ }^{10}\text{B}$) высокоплотного (4 г/см^3) бетона толщиной 20 см и свинца также толщиной 20 см. Вход в комнату экранирован от прямого излучения пучка коротким коридором и стальной дверью толщиной 28 см, приводимой в движение пневматическим приводом, который открывает дверь за 10 с.

Стены медицинской комнаты (см. рис. 7) выполнены из бетона высокой плотности толщиной 1,1 м, крыша покрыта стальным листом толщиной 15 см под 55-сантиметровым высокоплотным бетоном. Одна из стен имеет большое окно, изготовленное из слоев кварцевого и свинцового стекла, а также минерального масла. Внутренние поверхности стен и потолка покрыты слоем борированного полиэтилена толщиной 2,5 см для поглощения тепловых нейтронов и уменьшения активации армированных сталью бетонных стен и стального потолка. Обогащенное бором основание из эпоксидной смолы толщиной 1 см уменьшает активацию бетонного пола.

Во время работы при полной интенсивности пучка уровень эквивалентной дозы вне медицинской комнаты не превышает 12 мкЗв/ч. Внутри медицинского кабинета со всеми закрытыми шиберами эквивалентная доза вблизи пациента составляет 100 мкЗв/ч (несколько выше сразу после облучения), что объясняется исключительно исходящими из канала пучка фотонами. В медицинской комнате на удалении от коллиматора доза при работающем на полную мощность реакторе равна примерно 20 мкЗв/ч, и поэтому сотрудники могут свободно входить в комнату без необходимости снижения мощности реактора.

Центральная ось пучка проходит на уровне 0,42 м над полом комнаты, и коллиматор пациента легко может конфигурироваться для обеспечения диаметра апертуры в 80, 100, 120 и 160 мм. Возможность сужения диаметра коллиматора с 0,67 м у его основания до 0,3 м возле пациента в сочетании с обширной (14 м^2) площадью комнаты позволяет располагать обследуемого лежа на кушетке для облучения головы под любым углом относительно пучка. Лазерный луч отмечает центральную ось пучка, чтобы облегчить позиционирование больного.

Четыре счетчика деления, расположенные на периферии пучка у основания коллиматора пациента, служат интегральными мониторами плотности потока нейтронов. Сигналы подаются на программируемые логические контроллеры, которые автоматически прекращают облучение, когда интегральные значения любого из четырех мониторов достигают предписанных контрольных цифр. Данные приборов системы охлаждения реактора и шибера канала пучка также подаются на контроллер, который запрограммирован на автоматические блокировки, чтобы обеспечить безопасность пациента и обслуживающего персонала. Установка имеет пульт управления, который включает специальный компьютер для отображения хода облучения и архивирования данных. Во время облучения пациент и его жизненно важные функции контролируются через экранированное окно и камеры, которые содержат интегрированную аудиосистему для двусторонней связи между медицинской комнатой и консолью управления.

Оператор начинает облучение с нажатия одной кнопки, и контроллеры отправляют команды на последовательное открытие шиберов и сбор информации. Для открытия всех шиберов необходимо две минуты. Контроллер постоянно опрашивает все блокировки безопасности, проверяет соответствие собранных данных предустановленным и сохраняет данные в компьютер с интервалом 10 с. Как и в обычных установках для радиотерапии, от оператора не требуется никаких других действий, если нет необходимости вмешаться. На этот случай предусмотрено ручное управление, которое прекращает облучение путем закрытия шиберов или отключения реактора. Когда на любом из четырех счетчиков достигается предельное значение, контроллер дает команду всем шиберам закрыться. Для предотвращения переоблучения, которое может случиться из-за механических или электрических сбоев во время закрытия шиберов, запрограммированная блокировка автоматически отключает реактор, если любой канал измерения превышает 102 % от установленного значения [54, 55]. При открытой экранирующей двери в медицинскую комнату контроль за открытием шиберов отключен для предотвращения случайного воздействия пучка на персонал внутри комнаты. Вход в комнату оснащен датчиками движения, которые останавливают закрытие пневматическим приводом 11-тонной экранирующей двери, если кто-либо находится в непосредственной близости от нее.

Потеря мощности автоматически отключит MITR-II, но, если нарушится подача электричества только в медицинской комнате, источники бесперебойного питания будут поддерживать работу компьютера и прочих систем жизнеобеспечения на протяжении 20 минут, чтобы закончить облучение. Механический шибер можно быстро закрыть, используя расположенную снаружи комнаты рукоятку, в то время как остальные закрываются автоматически под действием силы тяжести. Для быстрого доступа в комнату в экстренном случае экранирующая дверь также может быть открыта вручную.

Таким образом, установки на основе реакторов в целом соответствуют требованиям, предъявляемым к клиническим исследованиям бор-нейтронозахватной терапии. Пучки эпитепловых нейтронов могут быть оптимизированы на основе накопленного к настоящему времени опыта. При необходимости на основе реакторов могут быть построены новые установки для БНЗТ.

Как уже было сказано во Введении, практически все реакторы, используемые для исследований БНЗТ, были закрыты. В 2006 г. прекратил работу ядерный реактор Института реакторных технологий Университета Киото на площадке в Куматори (Япония), в том числе и потому, что было принято решение о строительстве ускорительного источника нейтронов компанией Sumitomo в расположенном рядом здании инновационного центра. Однако проведенная перезагрузка топлива вернула реактор в эксплуатацию, и с мая 2009 г. на нем проводится планомерное лечение больных – 50–60 ежегодно.



Рис. 8. Реактор THOR (фото С.Ю. Таскаева, 2015 г.)

БНЗТ может быть продолжена и на реакторе THOR (рис. 8). Это первый реактор в Азии, он расположен в г. Синьчжу (Тайвань), построен компанией General Atomic (США) и введен в эксплуатацию в 1961 г. На реакторе проведено облучение 34 пациентов. Следующие облучения планируются после аттестации нового препарата адресной доставки бора, разработанного коллективом исследователей Национального университета Цинхуа.

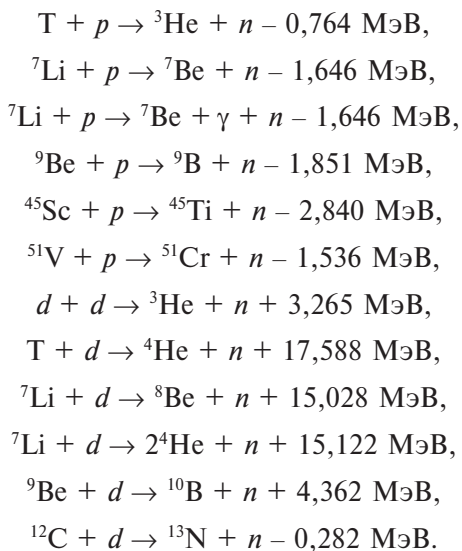
Третий реактор расположен в ядерном центре Барилоче (Аргентина).

Глава 3

УСКОРИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ НЕЙТРОНОВ

Для получения нейтронов с помощью пучков заряженных частиц обычно используют ядерные реакции, в которых участвуют ядра со слабосвязанными нейтронами. С энергетической точки зрения есть два типа реакции: экзотермические и эндотермические. Экзотермические не требуют минимальной кинетической энергии частиц. Типичным примером является d - d -реакция (d – дейтрон), в результате которой образуются тритий (Т) и нейтрон (n). Энергетический выход реакции, т.е. разность энергий покоя частиц до и после реакции, составляет 3,265 МэВ. Это означает, что образующийся нейтрон имеет энергию 2,451 МэВ, если пренебрегать энергией дейтрона, и больше этого значения, если не пренебрегать. Видно, что энергия нейтронов здесь превышает среднюю энергию нейтронов деления ядер. Эндотермические реакции требуют минимальной пороговой энергии частиц. Вблизи порога энергия нейтронов очень мала, что делает их очень эффективными для БНЗТ.

Основные реакции генерации нейтронов [56]:



Сечения генерации нейтронов основных реакций представлены на рис. 9–11, выход нейтронов (из работы [57]) – на рис. 12, а в табл. 4 – основные параметры этих реакций [58–60].

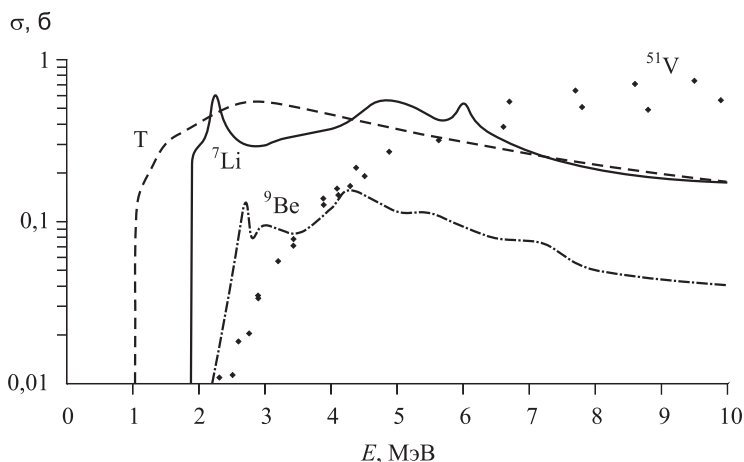


Рис. 9. Зависимость сечения генерации нейтронов σ при взаимодействии протонного пучка с мишенями из T, ${}^7\text{Li}$, ${}^9\text{Be}$ и ${}^{51}\text{V}$ от энергии протонов E

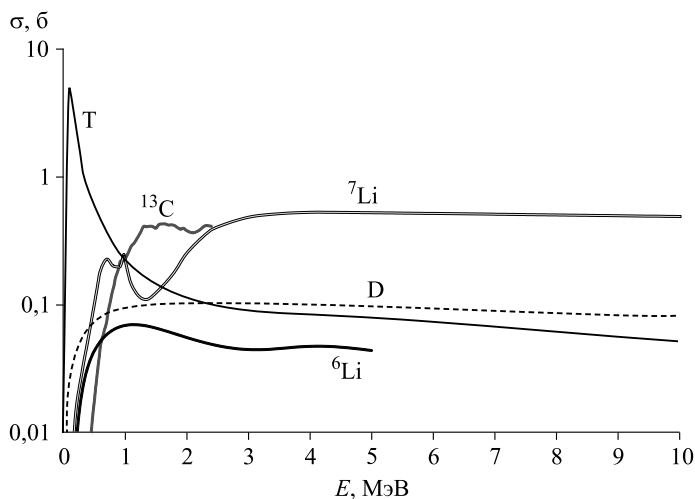


Рис. 10. Зависимость сечения генерации нейтронов σ при взаимодействии дейтронного пучка с мишенями из дейтерия (D), T, ${}^6\text{Li}$, ${}^7\text{Li}$, и ${}^{13}\text{C}$ от энергии протонов E (база данных ENDF/B-VII.1)

В работе [58] отмечено, что наибольшее внимание сосредоточено на следующих четырех реакциях: ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$, ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$, ${}^{13}\text{C}(d,n){}^{14}\text{N}$, из которых наилучшей признавалась ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ из-за максимального выхода и минимальной энергии нейтронов. Однако создание литиевой мишени оказалось проблематичным вследствие низких температуры плавления и теплопроводности, высокой химической активности лития и из-за наработки радиоактивного изотопа ${}^7\text{Be}$. По прошествии 10 лет Крейнер в обзоре по

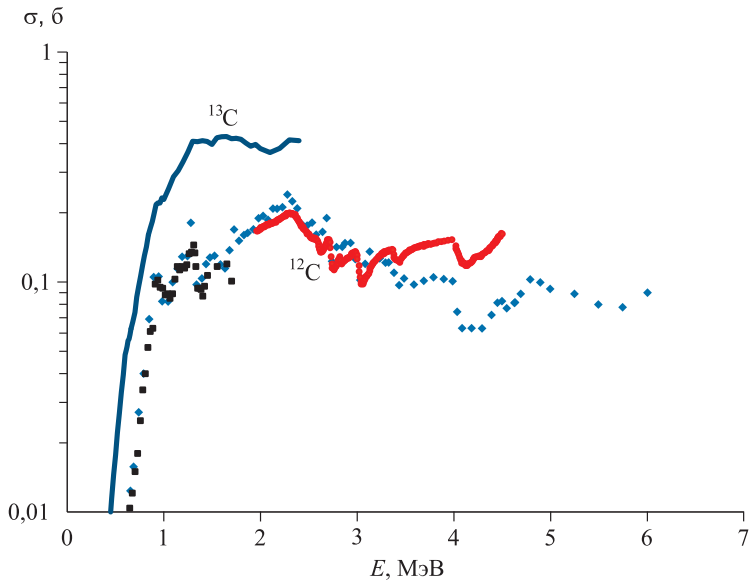


Рис. 11. Зависимость сечения генерации нейтронов σ при взаимодействии дейтронного пучка с ^{13}C (база данных ENDF/B-VII.1) и ^{12}C (результаты из трех источников; база данных Exfor) от энергии протонов E

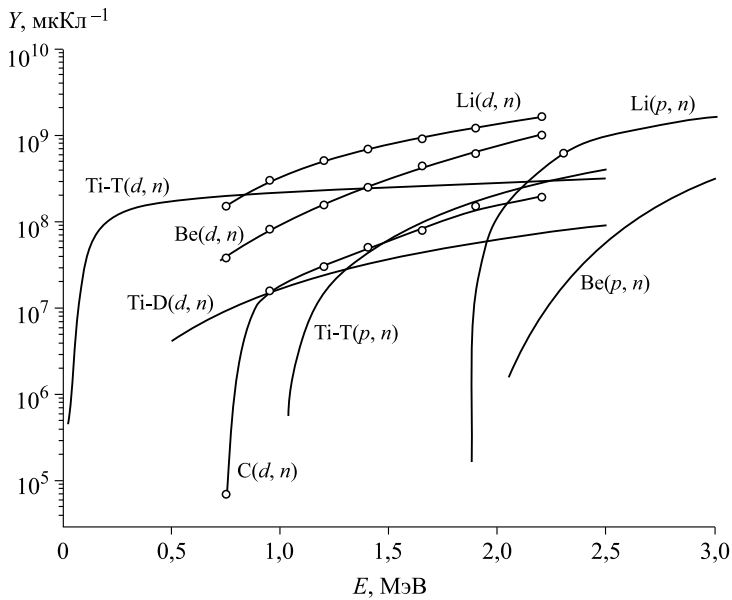


Рис. 12. Выход нейтронов ряда реакций из толстых мишеней

Т а б л и ц а 4

Основные параметры реакций генерации нейтронов

Реакция	Энергия порога, МэВ	Энергия частиц, МэВ	Выход, н/(мА · с)	Энергия нейтронов, кэВ	
				max	min
${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	1,880	1,880	0	30	30
		1,890	$6,3 \cdot 10^9$	67	0,2
		2,500	$9,3 \cdot 10^{11}$	787	60
		2,800	$1,4 \cdot 10^{12}$	1100	395
${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	2,057	2,057	0	20	20
		2,500	$3,9 \cdot 10^{10}$	573	193
		4,000	$1 \cdot 10^{12}$	2120	
${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$	0	0	0	3962	3962
		1,500	$3,3 \cdot 10^{11}$	4279	3874
${}^{13}\text{C}(d,n){}^{14}\text{N}$	0	0	0	4974	4974
		1,500	$1,9 \cdot 10^{11}$	6772	5616
${}^{12}\text{C}(d,n){}^{13}\text{N}$	0,327	0,327	0	4	4
		1,500	$6 \cdot 10^{10}$	1188	707
$\text{D}(d,n){}^3\text{He}$	0	0	0	2451	2451
		0,120	$3 \cdot 10^8$	2898	2123
		0,200	$1,1 \cdot 10^9$	3054	2047
$\text{T}(d,n){}^4\text{He}$	0	0	0	14050	14050
		0,150	$4,5 \cdot 10^{10}$	14961	13305

ускорительным источникам нейтронов подчеркивает [59], что рассматривать следует только три реакции, которые обеспечивают генерацию нейтронов с энергиями ниже, чем получаются на ядерных реакторах. Речь идет о пороговых реакциях ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$ и ${}^{12}\text{C}(d,n){}^{13}\text{N}$. Последняя фактически не рассматривается в связи с низким выходом нейтронов (см. рис. 11). Из оставшихся двух по-прежнему выделяется привлекательность реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, но уже отмечается, что все проблемы литиевой мишени решены. Реакция ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$ также может использоваться, но для обеспечения сравнимого потока требуется большая энергия протонов, которая неизбежно влечет за собой увеличение энергии нейтронов. На рис. 9 приведены сечения реакций ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ и ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$, из которых видно, что первые больше вторых в три раза и более. Таким образом, наиболее эффективным методом создания интенсивных потоков нейтронов для БНЗТ является использование реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$.

Первые обсуждения и предложения ускорительных источников для БНЗТ приходится на конец 80-х – начало 90-х годов прошлого столетия [61–65] вслед за достигнутым прогрессом методики в клинических испытаниях на ядерных реакторах. Речь идет о таких ускорительных системах, которые способны ускорять пучки заряженных частиц с током в единицы миллиампер до энергий в единицы мегаэлектрон-вольт, – это электростатические квадрупольные, тандемные каскадные и высокочастотные квадрупольные. В 1994 г. в Джексоне (США) состоялся первый и пока единственный

международный семинар «Основанные на ускорителе источники нейтронов для БНЗТ» [66], на котором подробно обсуждались эти проекты и достигнутые результаты. Несмотря на предпринятые усилия, все предложения того времени не были реализованы, в том числе из-за сложности задачи. В 2003 г. Томас Блю и Жаклин Янч опубликовали наиболее полную обзорную статью об ускорителях для БНЗТ [58]. Вначале они отметили то обстоятельство, что лишь небольшое количество типов ускорителей предложены в качестве потенциальных для использования в БНЗТ. В то же время, несмотря на сложность задачи, большинство инженеров и физиков считают, что нет технических проблем, препятствующих созданию в обозримом будущем ускорителей с необходимым током. Проблемы здесь, скорее, финансовые.

Все ускорители можно разделить на два класса: циклические (например, циклотроны) и линейные (электростатические и радиочастотные).

ЦИКЛИЧЕСКИЕ УСКОРИТЕЛИ

Циклотрон – это резонансный циклический ускоритель заряженных частиц, в котором частицы двигаются в постоянном и однородном магнитном поле, а для их ускорения используется высокочастотное электрическое поле неизменной частоты. Первый циклотрон был создан в 1930 г. американскими физиками Эрнестом Лоуренсом¹⁴ и Стэнли Ливингстоном. В циклотроне (рис. 13) ускоряемые частицы инжектируются в камеру вблизи ее центра. После этого они движутся внутри полости двух чуть раздвинутых полуцилиндров (дуантов), помещенных в вакуумную камеру между полюсами сильного электромагнита. Однородное магнитное поле этого электромагнита искривляет траекторию частиц. Ускорение движущихся частиц происходит в тот момент, когда они оказываются в зазоре между дуантами. Здесь на них действует электрическое поле, создаваемое генератором

высокой частоты, которая совпадает с частотой обращения частиц внутри циклотрона. При не слишком больших (нерелятивистских) скоростях эта частота не зависит от энергии частиц, так что в зазор между дуантами частицы попадают всегда через один и тот же момент времени. Получая каждый раз при этом некоторое приращение скорости, они продолжают свое движение по

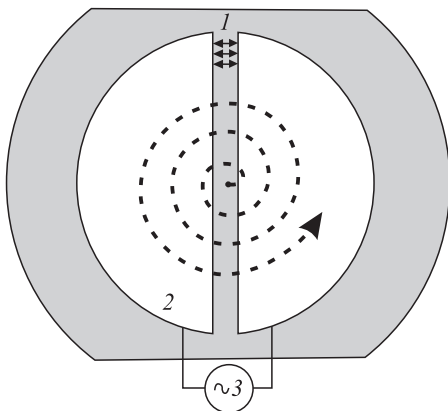


Рис. 13. Схема циклотрона: 1 – электрическое поле, 2 – дуант, 3 – ускоряющее напряжение

¹⁴ Ernest Orlando Lawrence, американский физик, создатель циклотрона, лауреат Нобелевской премии за 1939 г.

окружности все большего радиуса, напоминая траекторию плоской раскручивающейся спирали. На последнем витке спирали включается дополнительно отклоняющее поле, и пучок ускоренных частиц выводится наружу.

В силу того, что задающее орбиту пучка магнитное поле неизменно и ускоряющее высокочастотное электрическое поле в процессе ускорения частиц также не меняет параметров, циклотрон может работать в непрерывном режиме: все витки спирали заполнены частицами пучка ионов. Поскольку заряженные частицы проходят через ускоряющую систему много раз, циклотроны отличаются компактностью и эффективностью ускорения, но характеризуются меньшим током, чем линейные ускорители. В настоящее время циклотроны используются в клиниках для терапии быстрыми нейтронами и для получения короткоживущих изотопов с целью проведения позитронно-эмиссионной томографии. В обоих этих приложениях используется пучок с большей энергией и с меньшим током, чем требуется для БНЗТ. Другими словами, требуемые для БНЗТ параметры далеки от обычного режима работы циклотронов. Поэтому циклотрон вряд ли может рассматриваться как потенциальный кандидат для БНЗТ.

Тем не менее именно циклотрон НМ-30, специально разработанный компанией Sumitomo Heavy Industries, Ltd. (SHI), стал «первым ускорителем для БНЗТ», как анонсировалось при его запуске в 2009 г. в Институте реакторных исследований Университета Киото на площадке в Куматори. Проект носит название Cyclotron based Epithermal Neutron Source, сокращенно С-BENS. Схема установки [67], ее фотография и система формирования пучка нейтронов приведены на рис. 14–16 соответственно. В циклотроне НМ-30 весом 60 т осуществляется ускорение отрицательных ионов водорода. Достигнув энергии 30 МэВ, отрицательные ионы водорода направляются на тонкую металлическую фольгу, проходя сквозь нее они теряют электроны и превращаются в протоны, которые двигаются по другой траектории – так осуществляется вывод пучка из циклотрона. При инъекции в циклотрон пучка отрицательных ионов водорода с током 6 мА на выходе получен протонный пучок энергией 30 МэВ с током 1,1 мА [68]. В результате сброса пучка на внешнюю бериллиевую мишень [68] (применена конструкция каналов охлаждения мишени [69], разработанная одним из авторов и описанная в следующей главе) излучаются нейтроны с энергией до 28 МэВ. Стоит отметить одно элегантное решение, реализованное при создании мишени: толщина бериллия была выбрана 5 мм, что на 10 % больше глубины проникновения в бериллий протонов с энергией 30 МэВ. Протоны пролетают сквозь бериллий и поглощаются в воде, которой охлаждается обратная сторона мишени. Тем самым решена одна из проблем – радиационное повреждение материала при поглощении в нем протонов (блистеринг)¹⁵. Терапевтический пучок получается с помощью замедлителя-отражателя из свинца и железа и формирователя из алюминия и фтористого кальция, имеющих малое сечение рассеяния нейтронов в области нескольких десятков килоэлектронвольт. Полученная интенсивность потока эпи-

¹⁵ Подробно блистеринг будет рассмотрен в следующей главе.

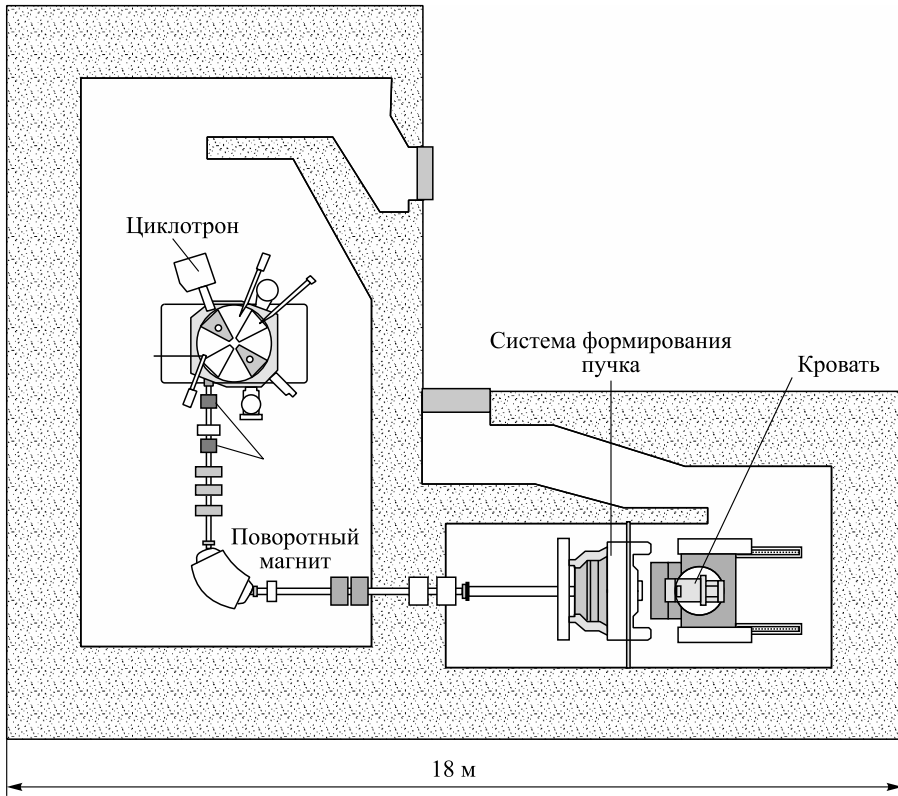


Рис. 14. Схема установки C-BENS в KURRI

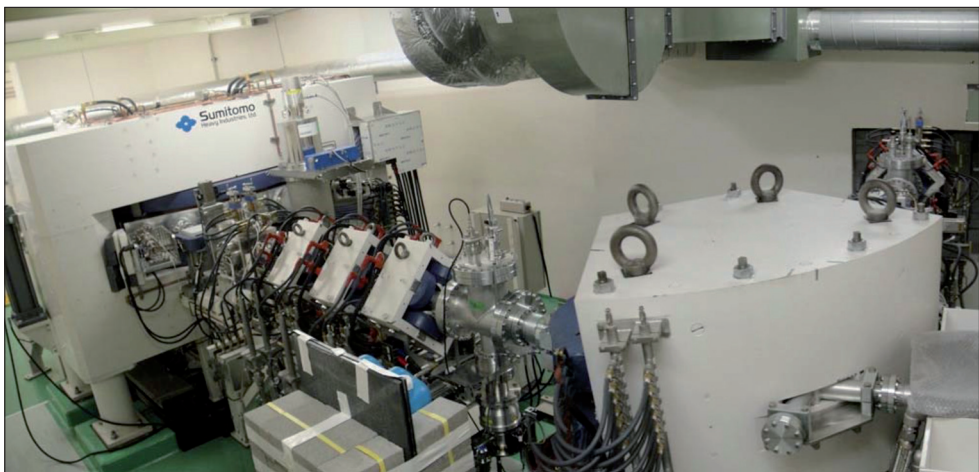


Рис. 15. Циклотрон HM-30 в KURRI



Рис. 16. Терапевтическое помещение

тепловых нейтронов, $1,2 \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$, в два раза больше, чем на реакторе KUR в рядом расположенном здании, на котором проведено самое большое количество клинических испытаний БНЗТ [70]. 20 июня 2012 г. план клинических испытаний был утвержден PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency). В 2012 и 2013 гг. на установке проведена терапия пациентов – по три в год¹⁶. Также планировалось осуществить терапию трем пациентам в 2015 г.

В 2012 г. компании SHI поступил заказ от Southern Tohoku Research Institute for Neuroscience на создание «первой в мире ускорительной БНЗТ системы в больнице». В соответствии с подписанным 11 марта 2013 г. контрактом в больнице Южного Тохоку (Southern Tohoku General Hospital) города Корияма в префектуре Фукусима планировалась установка циклотрона мощностью 30 МэВ с системой формирования пучка нейтронов с началом клинических испытаний в 2015 г. Установка состоит из одного циклотрона и двух облучательных комнат с системами формирования пучка нейтронов и кроватями. Схема установки, вид облучательной комнаты и фотография построенного здания приведены на рис. 17, 18 и 19 соответственно.

В данном проекте реализуется еще одно изящное решение проблемы. Укладка больного на кровать осуществляется не в облучательной комнате, а в специальной, вне защищенного помещения. После того как больной будет уложен на кровать, она дистанционно по рельсам через две двери въезжает в облучательную комнату и занимает необходимое положение. После проведения облучения подобным способом больного транспортиру-

¹⁶ По сообщению проф. Тору Кобаяси (Тоогу Кобаяши) при встрече в мае 2015 г.



Рис. 17. Схема установки для БНЗТ в больнице Южного Тохоку



Рис. 18. Вид облучательной комнаты



Рис. 19. Здание БНЗТ в больнице Южного Тохоку

ют обратно. Таким решением в значительной степени снимается проблема радиационной безопасности персонала. Дело в том, что из-за большого выхода нейтронов (10^{15} с^{-1}) и большой их энергии (до 28 МэВ) происходит заметная активация установки и конструкционных материалов. Доза, получаемая больным от активированных материалов, невелика по сравнению с терапевтической дозой, но для персонала, находящегося внутри облучательной комнаты, она может достигать предельных значений. В любом случае следует уменьшать дозу, получаемую персоналом.

Компания SHI, запустив данный комплекс в больнице, имеет намерение получить лицензию на проведение БНЗТ таким способом. Отмечая успехи компании, следует указать, что предложенное решение не является оптимальным для БНЗТ. Как отмечалось во введении данной главы, оптимальное решение – это генерация нейтронов с энергиями ниже 2 МэВ. Из таких нейтронов можно сформировать поток нейтронов с более узким спектром по энергии (что важно для БНЗТ), чем в случае с применением циклотрона, когда энергия генерируемых нейтронов достигает 28 МэВ.

В том же самом институте, KURRI, с мая 2005 г. по март 2008 г. за счет государственных средств разрабатывался еще один тип циклических ускорителей как потенциальный кандидат для применения в БНЗТ – ERIT (Energy/Emittance Recovery Internal Target) – кольцевой накопитель с энергией протонов 10 МэВ, током 70 мА, с внутренней бериллиевой мишенью [71]. Схема предложенного ускорителя представлена на рис. 20. В работе [72] описан анализ траекторий заряженных частиц и показано, что требуемый поперечный аксептанс $1000 \pi \cdot \text{мм} \cdot \text{мрад}$ достижим. Хотя анонсировалось завершение сооружения установки (рис. 21) [73], но в настоящее время информации о продолжении деятельности по программе БНЗТ нет. Возможно, это связано с осознанием того, что не удастся получить пучок ней-

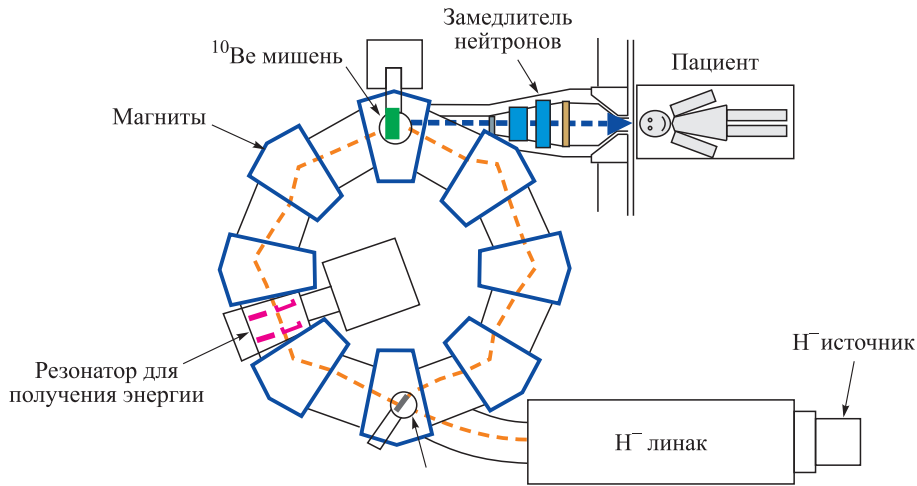


Рис. 20. Схема установки ERIT

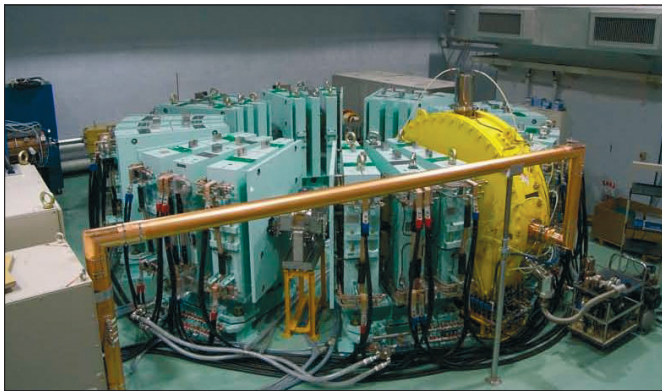


Рис. 21. Установка FFAG-ERIT

тронов, удовлетворяющий требованиям БНЗТ, в частности, по плотности потока. На рис. 20 видно, что расстояние от центра генерации нейтронов до пациента достаточно велико.

ЛИНЕЙНЫЕ УСКОРИТЕЛИ

Перейдем к рассмотрению линейных ускорителей, в которых пучок частиц однократно проходит ускоряющие промежутки.

Высоковольтные ускорители. Идеологически наиболее простым ускорителем заряженных частиц является высоковольтный (ускоритель прямого действия). Частицы ускоряются постоянным электрическим полем и движутся прямолинейно в вакуумной камере, вдоль которой расположены ускоряющие электроды. Ускорение заряженных частиц осуществляется элект-

рическим полем, неизменным или слабо меняющимся в течение всего времени ускорения частиц. Важное преимущество высоковольтного ускорителя по сравнению с другими типами ускорителей – возможность получения малого разброса по энергии частиц, ускоряемых в постоянном во времени и однородном электрическом поле. Ускорители разделяют по типу генераторов, создающих высокое напряжение. Так, в ускорителе Ван де Граафа¹⁷ ускоряющее напряжение создается генератором Ван де Граафа, основанным на механическом переносе заряда диэлектрической лентой. Ускоряющее напряжение также можно создать каскадным генератором, например, генератором Кокрофта–Уолтона¹⁸, который создает постоянное высокое напряжение, преобразуя низкое переменное напряжение по схеме диодного умножителя.

В Массачусетском технологическом институте (Бостон, США) для исследований по БНЗТ был сооружен ускоритель LABA [74]. Ускоритель построен в тандемной конфигурации, что означает, что сначала отрицательные ионы водорода из источника, который находится под заземленным потенциалом, ускоряются до обдирочной фольги, находящейся под положительным потенциалом. Там ионы теряют электроны, и на выходе получается протонный пучок, который тем же потенциалом еще раз ускоряется и с энергией, равной удвоенному потенциалу, попадает на мишень, которая находится под заземленным потенциалом. На ускорителе был получен протонный пучок силой тока 1 мА и энергией 1,5 МэВ [75]. Безусловно, тандемная конфигурация обладает тем преимуществом, что одним и тем же потенциалом заряженные частицы ускоряются дважды, и источник и мишень находятся под заземленным потенциалом. Недостатком ускорителя LABA является малое время жизни обдирочной фольги – несколько миллиампер-часов. Общий недостаток электростатических систем – электрические пробой, которые для протонных ускорителей усугубляются наличием потока электронов.

Для решения проблем с пробоями при увеличении тока возможно использовать схему с электростатическими квадрупольями. Такой проект был предложен в лаборатории Беркли (США) [76, 77]. Поскольку такой ускоритель уже не является тандемным и для него не требуется обдирочная мишень, он становится пригодным для долговременной работы. Однако предложенный ускоритель с током в десяток миллиампер получился несколько великоват. Так, диаметр ускорительной бочки составляет 2,4 м, его длина – 6,1 м. На рис. 22 представлена фотография первичной обмотки ускорительной трубки [78].

Тандемный ускоритель на основе ускорительных трубок предложен компанией HVEE (High Voltage Engineering Europa), которая с 1959 г. по-

¹⁷ Назван по имени его изобретателя – американского физика Robert Jemison Van de Graaff. Им также предложен и создан первый тандемный ускоритель.

¹⁸ Назван в честь двух физиков – англичанина сэра Джона Кокрофта (John Cockroft) и ирландца Эрста Уолтона (Ernest Walton), получивших Нобелевскую премию по физике за 1951 г.



Рис. 22. Фотография первичной обмотки ускорительной трубки

ставила более трех сотен ускорителей от 400 кэВ типа Ван де Граафа до 20 МэВ типа Тандетронов. Версия ускорителя с энергией протонного пучка 2,5 МэВ и силой тока 1 мА представлена на рис. 23, однако проект не был реализован.

В Обнинске в Физико-энергетическом институте работает каскадный ускоритель КГ-2,5 – прямоточный ускоритель типа Кокрофта–Уолтона. Ускоритель был разработан и изготовлен Научно-исследовательским институтом электрофизической аппаратуры им. Д.Е. Ефремова (Санкт-Петербург) в 1970 г. [79] и многие годы используется для проведения физических экспериментов. Источник высокого напряжения, ускорительная трубка и ионный источник расположены внутри ускорительного бака, заполненного газом N_2/CO_2 при давлении 0,8 МПа (рис. 24). Диаметр отверстий электродов в ускорительной трубке от 60 до 150 мм. Для подавления электронного тока используются постоянные магниты. Ионный источник радиочастотного типа расположен в высоковольтном терминале и рассчитан на генерацию тока до 2 мА. Ускоритель оснащен системой вакуумной откачки, системами контроля и фокусировки пучка, магнитным анализатором (рис. 25). Стабильность энергии до 0,1 %.

На установке планируется осуществлять два режима генерации нейтронов: при энергии протонного пучка 2,3–2,4 МэВ [80] и 1,915 МэВ [81] с

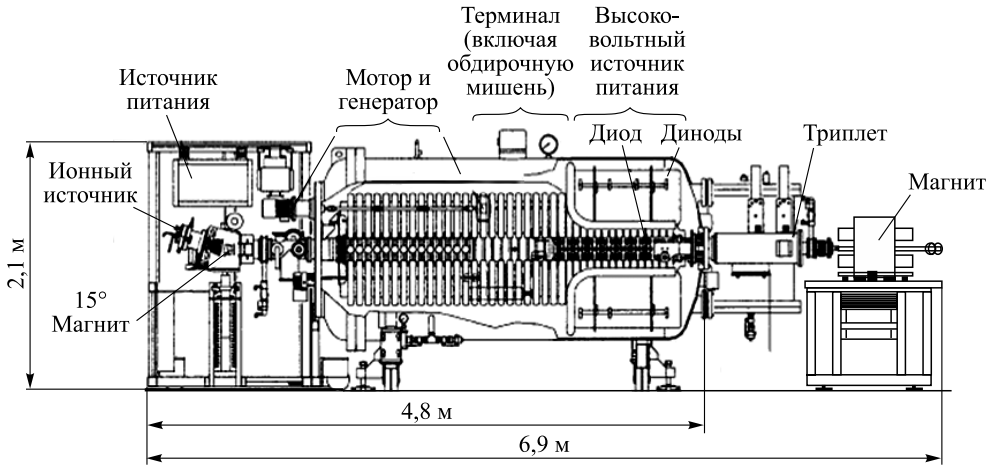


Рис. 23. Тандетрон™ (2,5 МэВ, 1 мА)

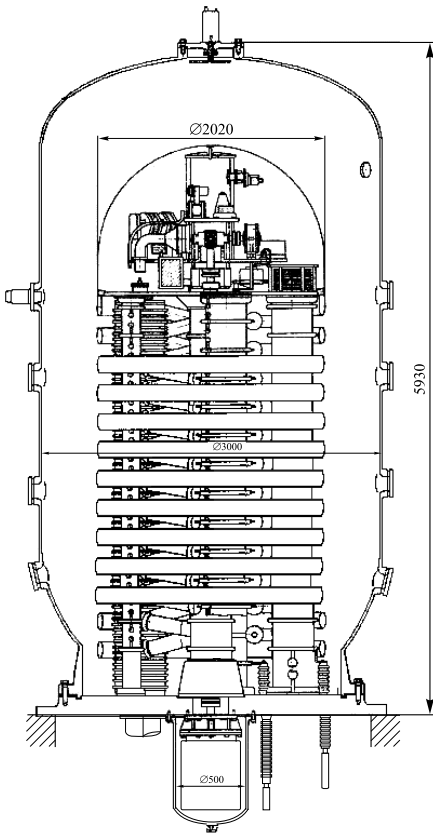


Рис. 24. Высоковольтная структура ускорителя КГ-2,5

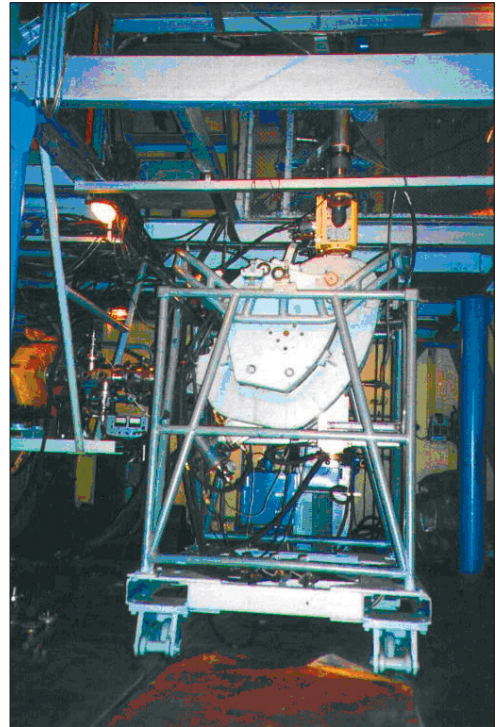


Рис. 25. Электромагнитный масс-анализатор

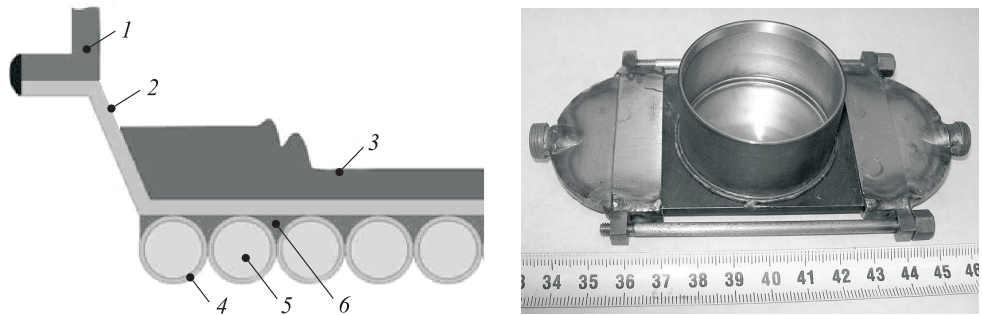


Рис. 26. Схема литевой мишени: 1 – стакан, 2 – корпус, 3 – литий, 4 – трубочки, 5 – вода, 6 – серебряный припой. Справа – общий вид

использованием кинематической коллимации. Мишень представляет собой никелевый стакан диаметром 50 мм, на дне которого расплавляется литий толщиной порядка 0,5 мм (рис. 26). Мишень охлаждается водой, текущей по 90 никелевым трубочкам диаметром 0,55 мм с толщиной стенок 0,05 мм, припаянным к дну стакана. При планируемой плотности мощности 5 кВт · см⁻² перепад температуры только на литиевом слое составит 300 К, и литий будет в жидком состоянии. Конечно, использование жидкой толстой литевой мишени позволяет решить проблему блистеринга, но ограничивает возможности ориентации мишени и может приводить к проблемам, связанным с испарением лития. В проекте предполагается использовать замедлитель из тяжелой воды или алюминия со фторидом алюминия. Мощность дозы при токе 4 мА будет в районе 1 Гр/мин, что, по мнению разработчиков, приемлемо для проведения нейтронозахватной терапии опухолей головного мозга.

Потенциальным линейным ускорителем для БНЗТ может быть Динамитрон¹⁹, подобный тому, что работает в Университете Бирмингема (Англия) при энергии 2,8 МэВ с током до 1,25 мА [82]. Динамитрон в разобранном виде показан на рис. 27. Для генерации нейтронов применяется мишень, представляющая собой медную подложку, на которую со стороны протонного пучка нанесен литиевый слой диаметром 38 мм, толщиной 0,7 мм (рис. 28). Обратная поверхность медной подложки охлаждается струей тяжелой воды, как показано на рис. 29.

Проект, который имеет шансы быть реализованным и приемлемым для БНЗТ, связан с бельгийской компанией Ion Beam Application (IBA) – производителем циклотронов для протонной терапии (более 50 % мирового рынка) и наработки короткоживущих изотопов для позитронно-эмиссионной томографии (более 230 установок).

¹⁹ Динамитроном называют высоковольтный ускоритель с несколько видоизмененной схемой каскадного генератора с емкостной связью. Такие ускорители впервые были выпущены фирмой Radiation Dynamics Corporation, отсюда и название.

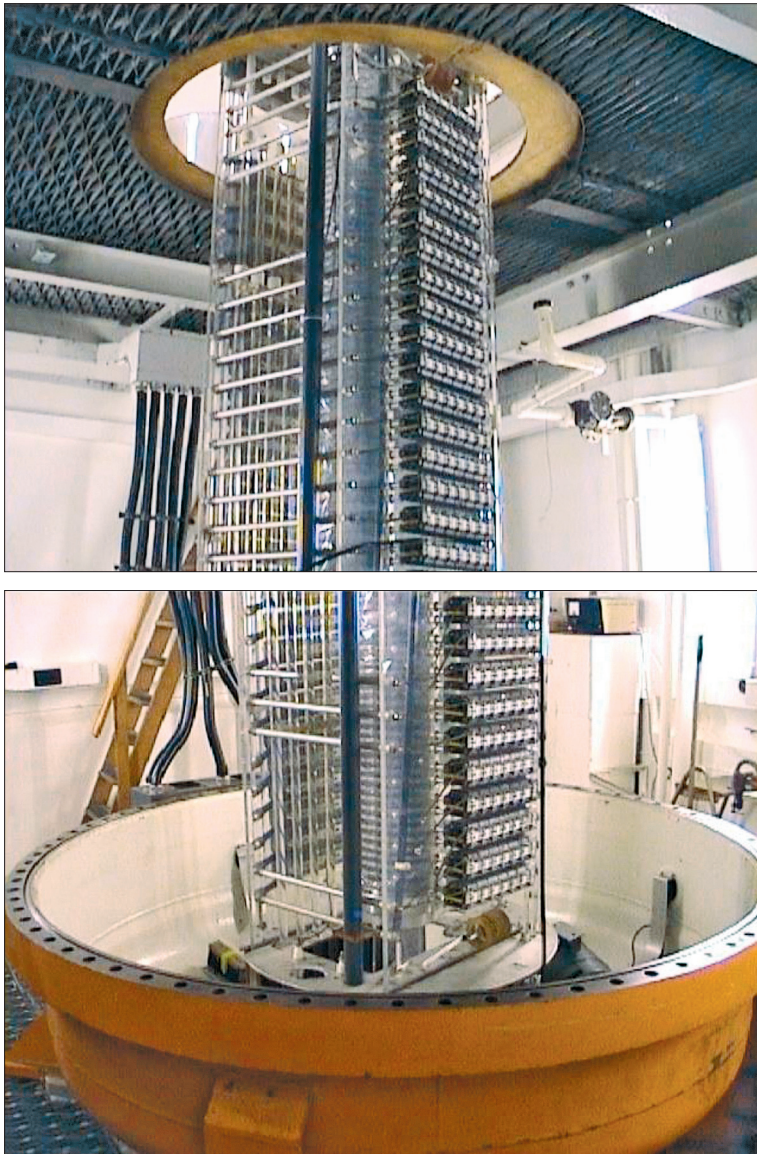


Рис. 27. Динамитрон в Бирмингеме. Вид при снятом вакуумном баке

17 июня 2005 г. ИВА подписала контракт с частной компанией Ichigaya TRS (Япония) на 10 миллионов евро на изготовление и запуск, как анонсировалось, первого в мире ускорительного источника эпитепловых нейтронов для БНЗТ (рис. 30). В соответствии с контрактом центр должен был заработать в г. Осака (Япония) в 2007 г. Компания ИВА, имеющая огромный опыт изготовления циклотронов, предложила для БНЗТ не циклотрон,

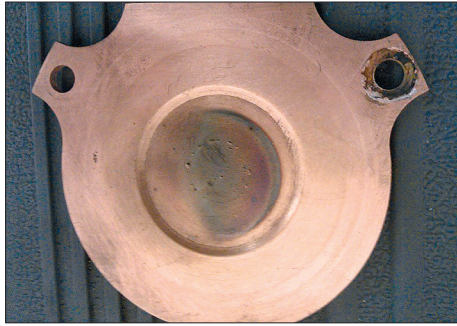


Рис. 28. Нейтроногенерирующая мишень

а Динамитрон с энергией протонного пучка 2,8 МэВ и током 20 мА. Разработкой и изготовлением Динамитрона занималась компания Radiation Dynamics Inc. (США), которую ИВА приобрела в 1999 г. и у которой позднее название было изменено на IVA Industrial. В качестве нейтроногенерирующей мишени после обсуждений с

сотрудниками Института ядерной физики им. Г.И Будкера СО РАН была выбрана тонкая металлическая литиевая мишень, подобная разработанной в Новосибирске [83, 84]. При сооружении ускорителя возникли затруднения, и выполнение контракта по взаимному согласию сторон было остановлено.

Несмотря на прекращение контракта, разработка Динамитрона продолжалась [85]. В 2013 г. была достигнута договоренность о поставке этого

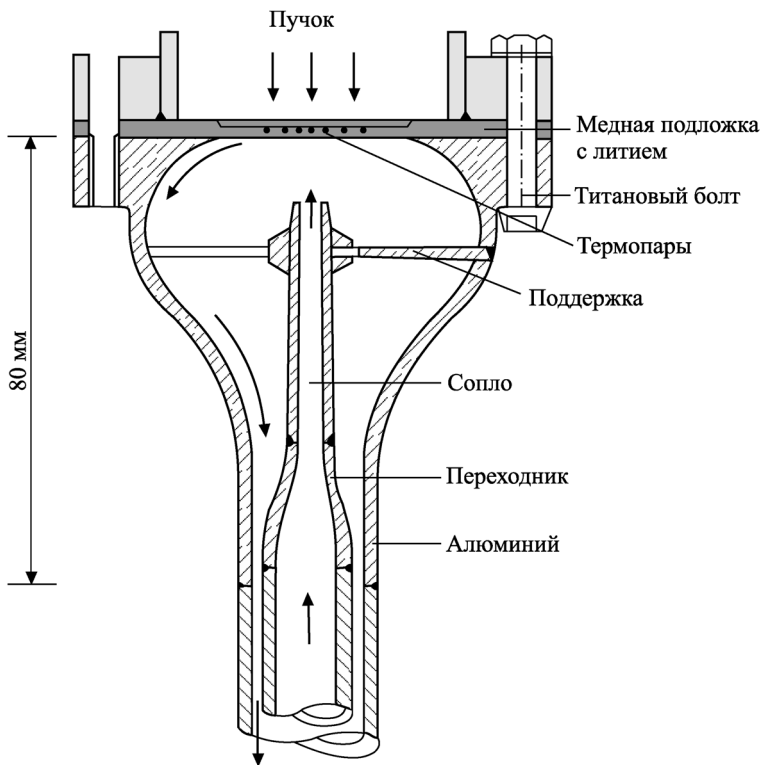


Рис. 29. Схема охлаждения нейтроногенерирующей мишени

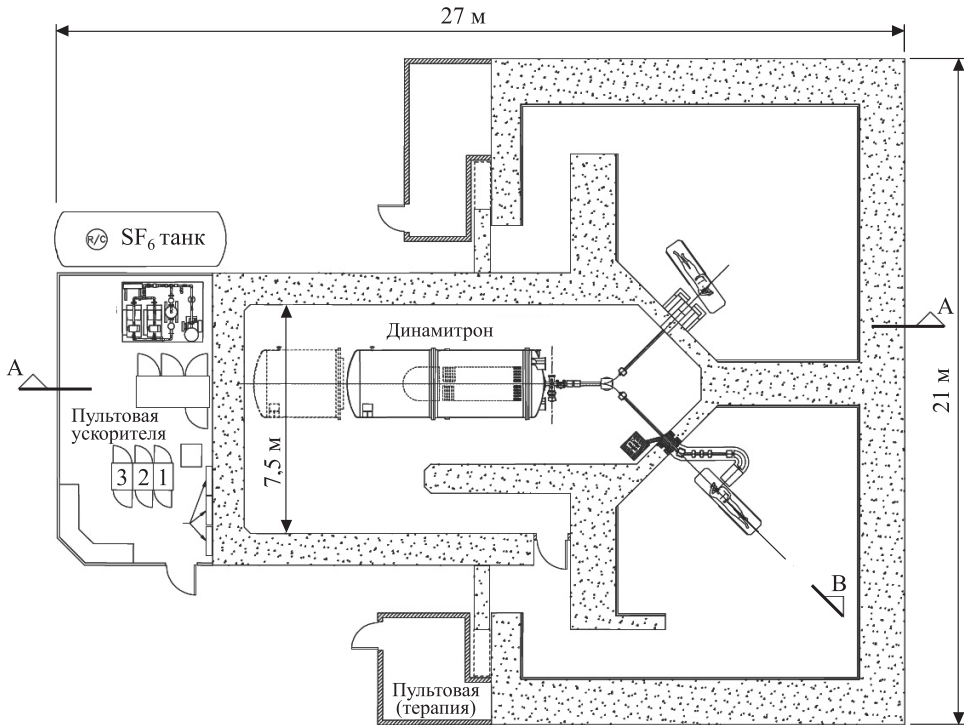


Рис. 30. Схема ускорительного центра для БНЗТ, предложенная компанией ИВА для Ichigaya TRS

ускорителя с током 15 мА в Университет Нагоя (Япония) [86]. Проект получил название NUANS – Nagoya University Accelerator-driven Neutron Source. При токе протонов 15 мА и энергии 2,8 МэВ полный выход нейтронов из литиевой мишени ожидается 10^{13} с^{-1} .

Для размещения установки проведена реконструкция здания, которая завершилась к 31 марта 2014 г. На рис. 31 приведены фотографии помещений для установки Динамитрона и системы формирования пучка нейтронов и облучения пациента. Вакуумный бак Динамитрона диаметром 2,8 м, высотой 7,5 м размещается горизонтально. Вес установки 6,5 т. В декабре 2014 г. доставлен и установлен сосуд для хранения элегаза (SF_6) (несмотря на сложности получения разрешения на эксплуатацию установок с элегазом). Летом 2015 г. доставлен ускоритель и в конце года получен протонный пучок с током 11 мА²⁰. В 2016 г. предполагается проведение тестов литиевой мишени, разработанной ИВА, и бериллиевой.

Литиевая нейтроногенерирующая мишень, сделанная ИВА, достаточно сложная. На ее конструкции стоит остановиться, поскольку разработчики

²⁰ По сообщению проф. Хирохико Шимизу (Hirohiko Shimizu), Университет Нагоя при встрече 02.02.2016.



Рис. 31. Фотографии зала для ускорителя (вверху) и облучательной комнаты (снизу)

пытались найти наилучшие решения. Мишень сделана многослойной: теплоотводящий медный слой с каналами для охлаждения, танталовый слой толщиной 0,5 мм для поглощения протонов, литиевый слой толщиной 140 мкм для генерации нейтронов и титановая фольга толщиной 5–10 мкм для предотвращения распыления лития при нагреве. Такая конструкция обусловлена тем, что медь является наилучшим проводником тепла, наряду с золотом и серебром; тантал, как и чистое железо и ванадий, может обеспечить длительный срок эксплуатации, поскольку в наибольшей степени стоек к радиационному блистерингу (это было выяснено в совместных экспериментах ИВА, ИЯФ СО РАН и Университета Намур (Бельгия) [87]); литий – наилучший для генерации нейтронов. Конструкция подложки мишени и схема размещения пластин показаны рис. 32, 33. В танталовом слое толщиной 0,5 мм сделаны углубления, в которые закладывается литий в виде дисков толщиной 140 мкм и диаметром 5 мм. Сверху все закрывается титановой фольгой толщиной 5–10 мкм, которая прикрепляется к танталу методом горячего изостатического прессования. Следует отметить, что при теплосъеме на уровне 660 Вт/см^2 сложно поддерживать температуру лития ниже температуры его плавления ($182 \text{ }^\circ\text{C}$). Этим, возможно, и объясняется наличие титановой фольги для предотвращения испарения лития. Поскольку мишень сложная и содержит ряд новых, еще не опробованных решений, то потребители решили подстраховаться и испытать другую мишень – берил-

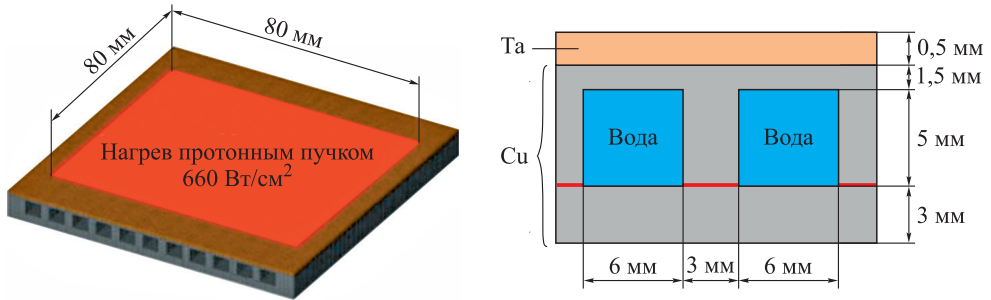


Рис. 32. Конструкция подложки мишени

лиевую. Конечно, выход нейтронов из бериллиевой мишени по сравнению с литиевой будет меньше, но при достижении запланированного тока в 15 мА этого будет достаточно для терапии. Возможно, в конструкции литиевой мишени не предусматривалось требование получения максимального выхода нейтронов, поскольку литий покрывает не всю площадь, облучаемую протонным пучком, и энергия протонов после прохождения титановой фольги толщиной 10 мкм уменьшится с начальных 2,8 МэВ до 2,45 МэВ. Система формирования пучка нейтронов и формируемый ею спектр нейтронов представлены на рис. 34. В заключение можно еще раз отметить, что проект NUANS близок к оптимальному для БНЗТ.

В Институте науки и технологий, Сан Мартин (Аргентина), с начала 2000-х годов ведется разработка электростатического квадрупольного ускорителя-тандема TESQ (Tandem-Electrostatic-Quadrupole Accelerator) с надеждой получить протонный пучок 2,5 МэВ с током 20–30 мА [88]. Схема проекта показана на рис. 35. В настоящее время закончено проектирование

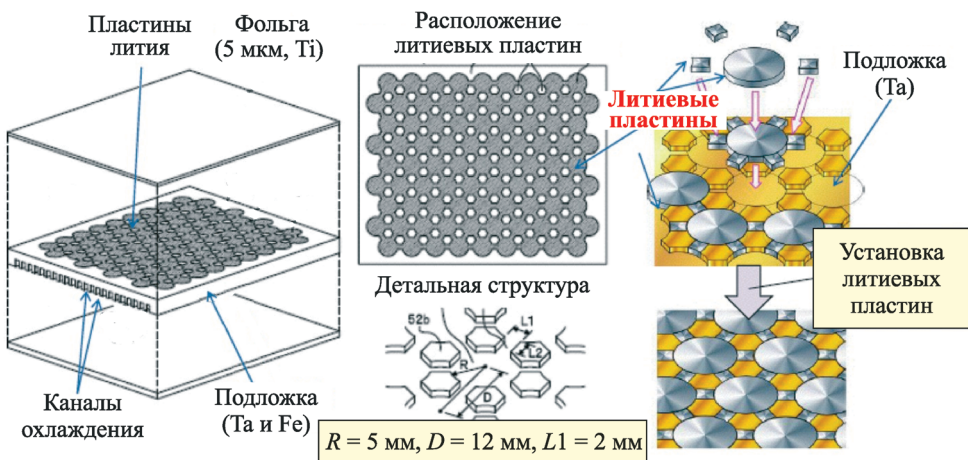


Рис. 33. Размещение литиевых пластин

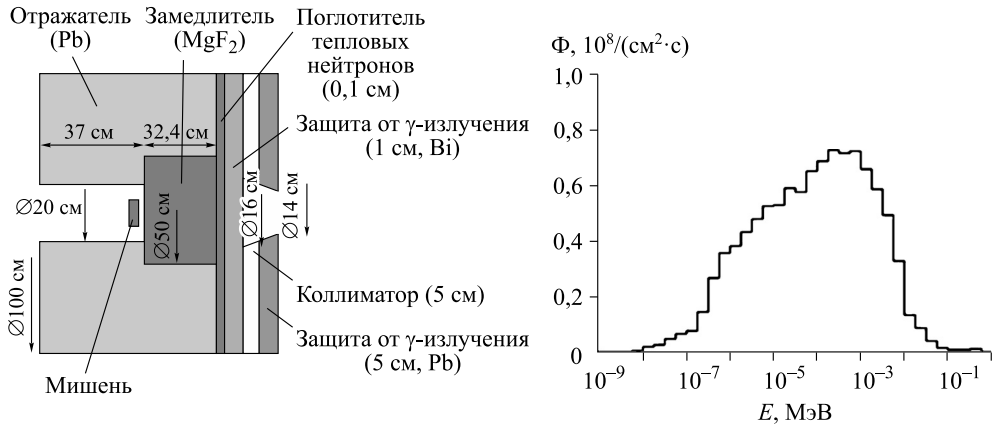


Рис. 34. Система формирования пучка нейтронов и расчетный энергетический спектр нейтронов в проекте NUANS

ускорителя на полное напряжение 1,2 МВ и прототипа на половинное напряжение [89] и ведутся исследования на прототипе электростатического квадруполя [90, 91]. На рис. 36 представлены вид ускорителя и фотография процесса сборки механической конструкции генератора, которая позволяет оценить высоту ускорителя – не менее 7 м. Вид ускорительной трубки на 100 кВ, одной из 24, приведен на рис. 37. Внутри каждой трубки встав-

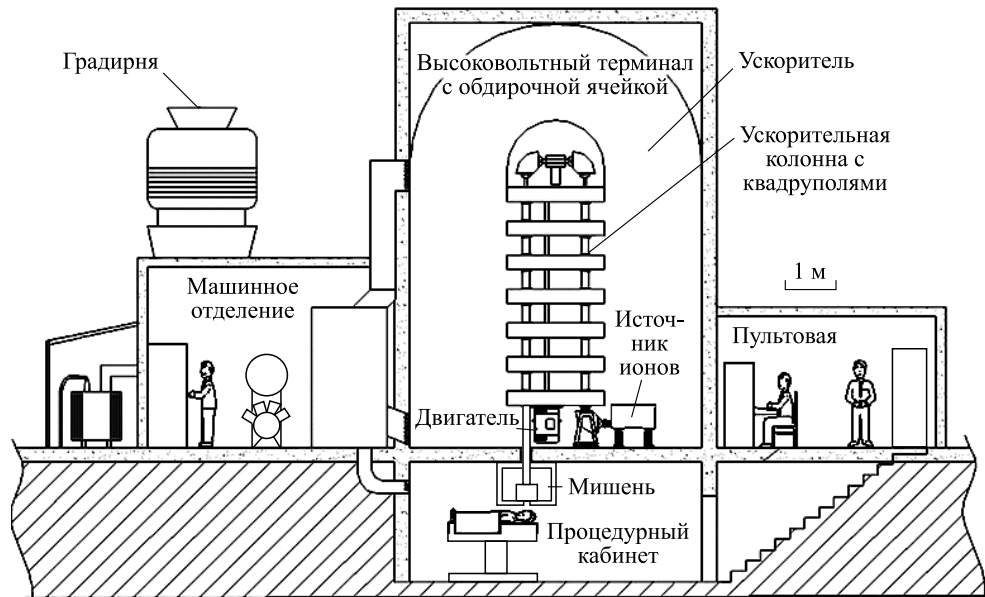


Рис. 35. Схема разрабатываемого в Аргентине электростатического квадрупольного ускорителя-тандема

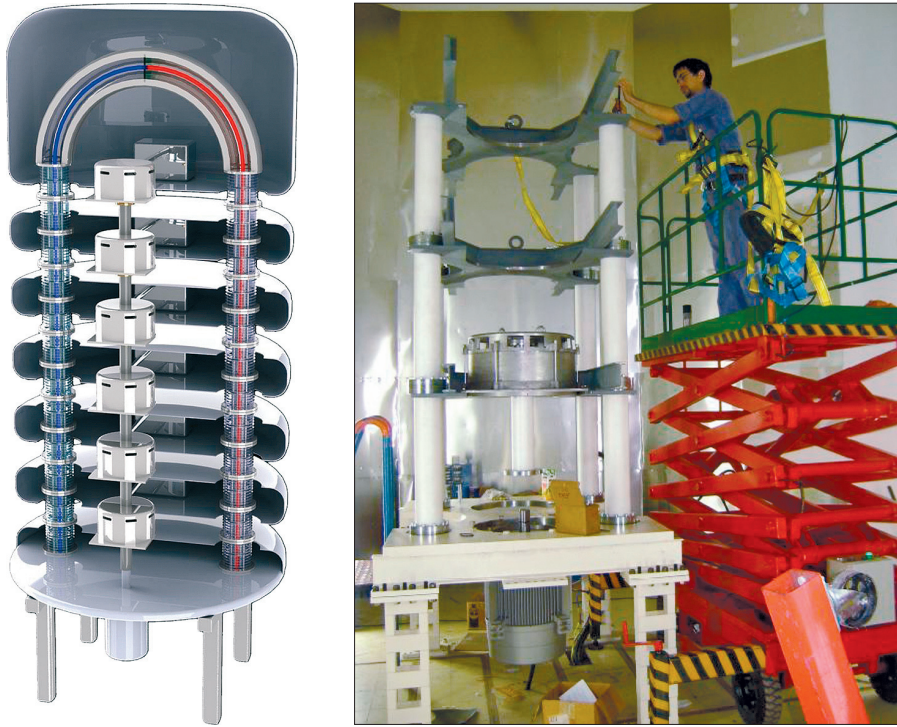


Рис. 36. Вид ускорителя и фотография процесса сборки механической структуры генератора

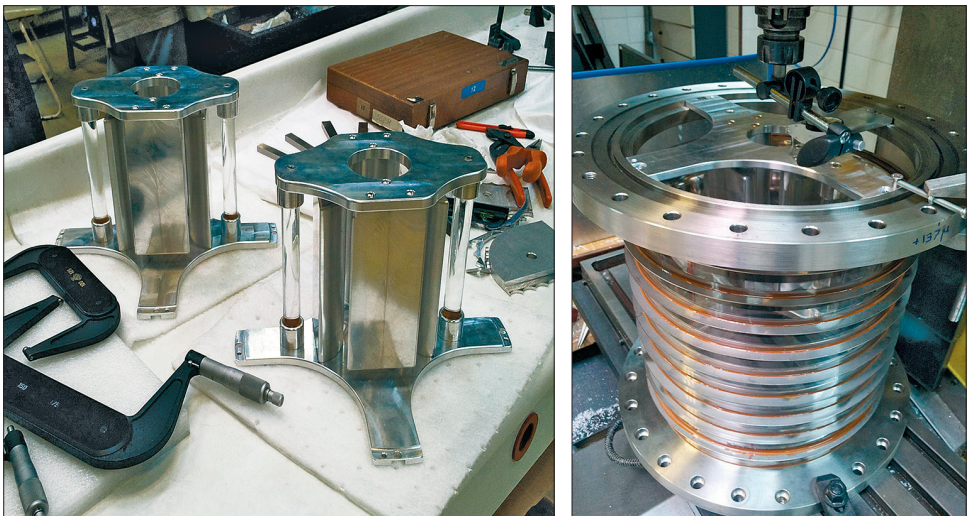


Рис. 37. Электростатические квадруполь (слева) и ускорительная трубка на 100 кВ со вставленными квадрупольями (справа)

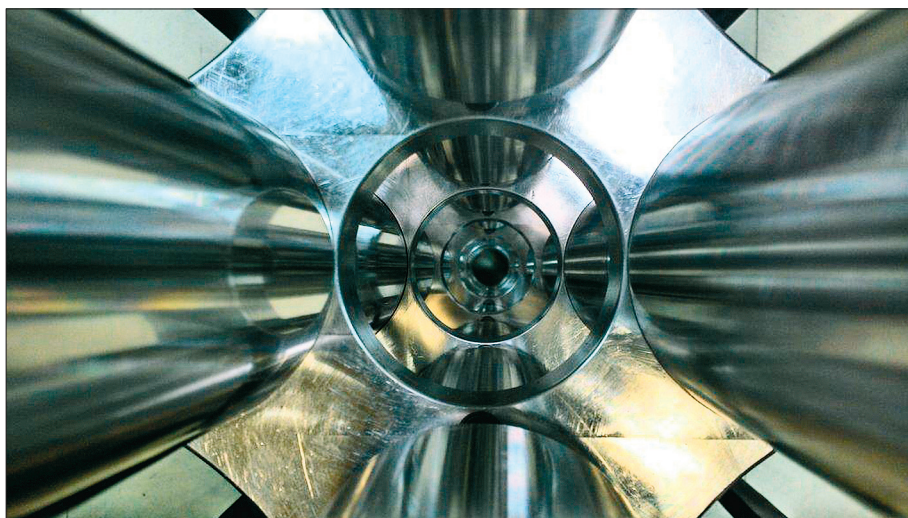


Рис. 38. Вид вдоль ускорительного канала

лен электростатический квадруполь (см. рис. 37) для фокусировки пучка с тем, чтобы его размер не увеличивался под действием объемного заряда. На рис. 38 дан вид вдоль ускорительного канала при собранных последовательно нескольких ускорительных трубках. Вероятнее всего, при получении протонного пучка с большим током возникнут проблемы высоковольтной прочности ускорительных зазоров, обусловленные наработкой вторичных заряженных частиц из-за низкой скорости откачки остаточного газа сквозь ускорительные трубки со вставленными электростатическими квадрупольями и из-за низкого темпа ускорения ионов. Даже если ускоритель будет выведен на проектные параметры, он из-за своей громоздкости будет востребован онкологическими клиниками только в том случае, если другие проекты наткнутся на непреодолимые трудности.

Интересный проект предложен компанией GT Advanced Technologies (Данверс, штат Массачусетс, США). В 2014 г. на XVI Международном конгрессе по нейтронозахватной терапии Тэд Смик (Ted Smick) представил разработанный им ускоритель Nuclerion™ [92] и заявил, что 29 марта 2014 г. получен протонный пучок энергией 2 МэВ с током 3 мА, что являлось рекордом на тот момент²¹. Это событие вызвало заметный интерес у участников конференции и были достигнуты предварительные договоренности поставки таких ускорителей, в частности, для центра в г. Павия (Италия). Однако 6 октября 2014 г. компания объявила себя банкротом из-за того, что планируемый контракт с компанией Apple на изготовление сапфировых стекол для часов и смартфонов подписан не был.

²¹ Статья по материалам представленного доклада не была опубликована в трудах конференции, вышедших отдельным номером рецензируемого научного журнала Applied Radiation and Isotopes (2015 г., том 106).

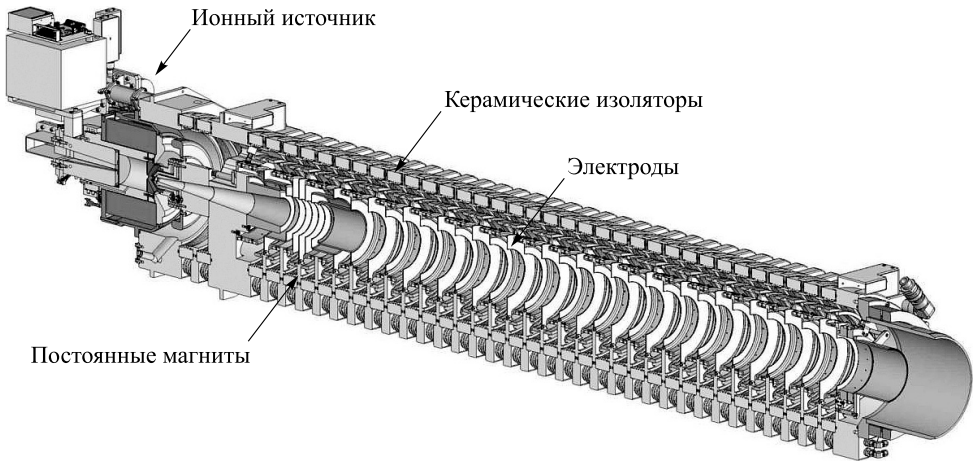


Рис. 39. Схематический вид ускорителя Hyperion™

Не смотря на это, уделим внимание данному проекту, поскольку летом 2015 г. Тед Смик вместо обанкротившейся компании GT Advanced Technologies создал новую – Neutron Therapeutics Inc. Ускоритель Hyperion™ является классическим высоковольтным ускорителем прямого действия (рис. 39–41). Его уникальность состоит в том, что разработчиками был преодолен ряд проблем, ограничивающих ток протонного пучка. В частности, ими разработан генератор высокого напряжения (рис. 42), который задает потенциал на все промежуточные электроды от последовательно соединенных регулируемых источников питания, способных стабилизировать напряжение в широком диапазоне нагрузок. Это позволило практически полно-

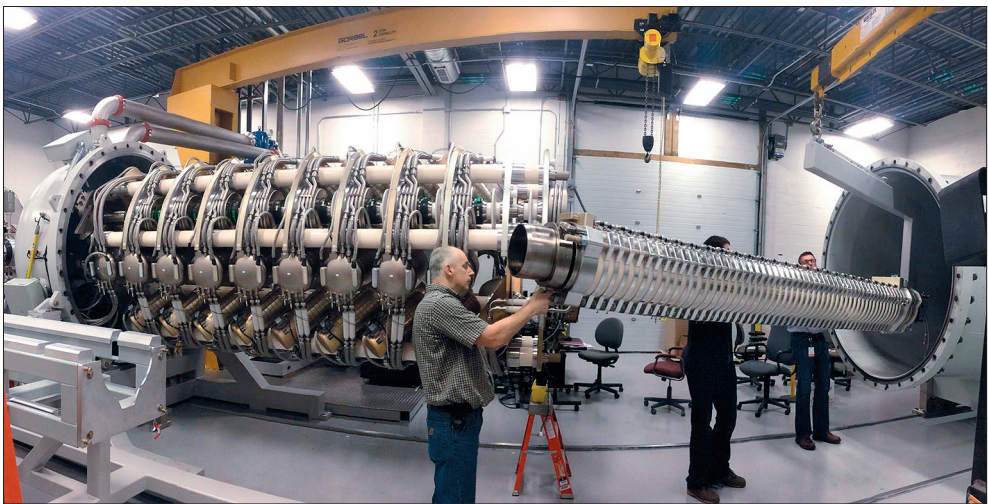


Рис. 40. Процесс установки ускорительной трубки

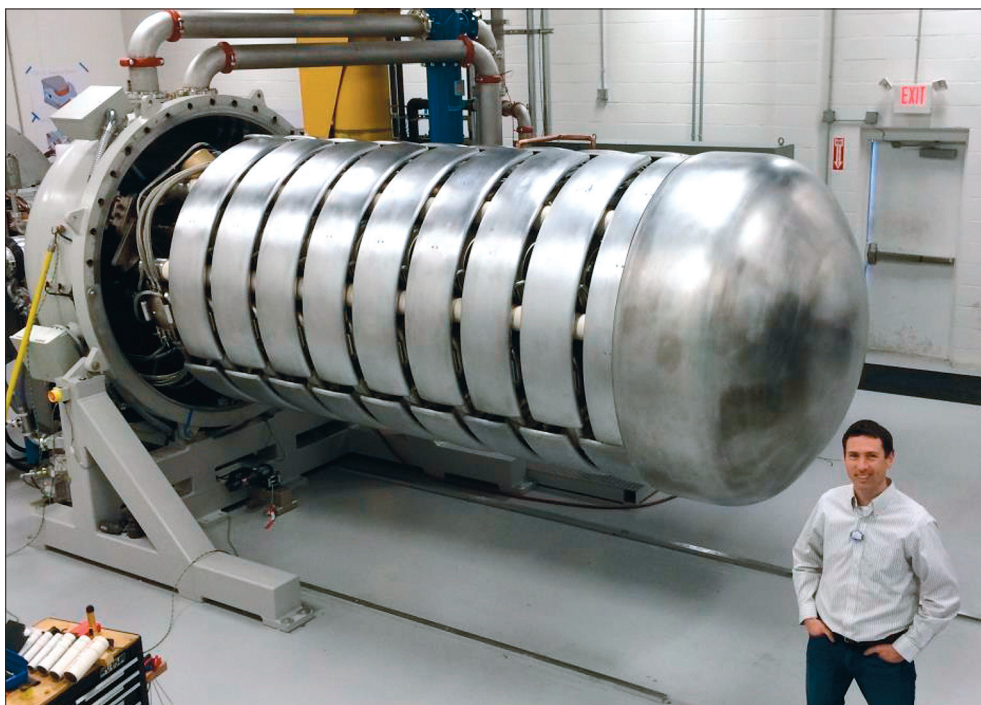


Рис. 41. Ускоритель без вакуумного бака, справа – Noah Smick

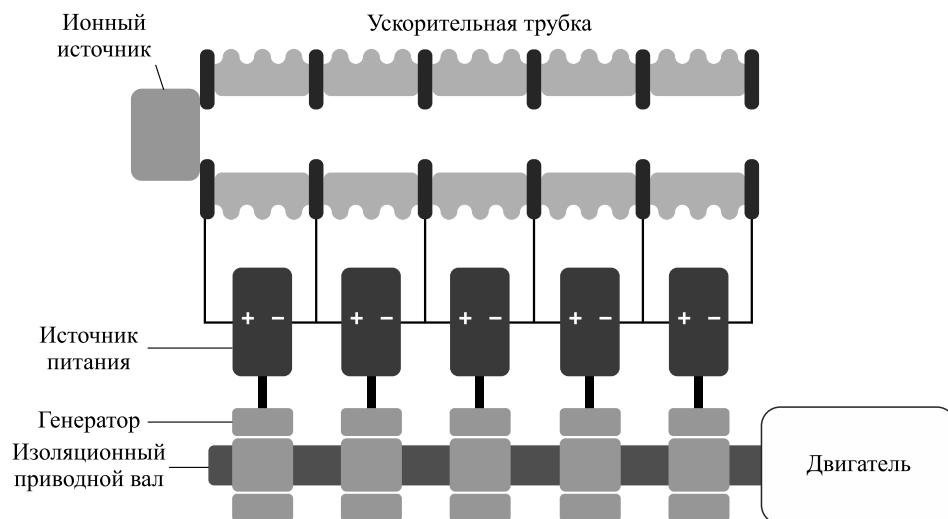


Рис. 42. Концепция высоковольтного генератора

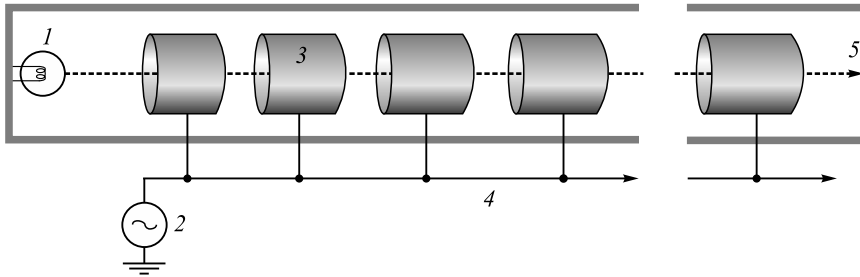


Рис. 43. Ускоритель Альвареса: 1 – источник ионов, 2 – ускоряющее напряжение, 3 – дрейфовая трубка, 4 – длинная линия, 5 – пучок ионов

стью исключить влияние темновых токов и паразитных потоков заряженных частиц на распределение потенциала в ускорительном канале и, тем самым, улучшить их высоковольтную прочность. Независимое задание потенциала электродов также способствует оптимизации транспортировки и ускорению протонного пучка.

Проект, предложенный и разрабатываемый в Институте ядерной физики СО РАН (Новосибирск), в котором ученые пытались реализовать наилучшие решения для БНЗТ, подробно опишем в следующей главе. Для получения протонного пучка предложен и создан новый тип ускорителя заряженных частиц, получивший название ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией (VITA – Vacuum Insulation Tandem Accelerator). Для генерации нейтронов разработана мишень с тонким слоем чистого лития, использованная уже в ряде проектов. В 2015 г. получен протонный пучок с проектными параметрами 2,3 МэВ, 5 мА, длительностью более 1 ч. Это позволяет обсуждать создание компактного источника нейтронов клинического размещения.

Резонансные ускорители. В резонансных (радиочастотных) ускорителях заряженные частицы ускоряются наведенным электрическим полем высокочастотных резонаторов, переменным в пространстве и во времени. Ускорители конструируются таким образом, чтобы пространственно-временное поведение электрического поля всегда приводило к ускорению сгустка заряженных частиц. Такие ускорители часто называют линаками (сокращенно от LINear ACcelerator) или линейными ускорителями Альвареса²² (рис. 43). Ускоритель Альвареса представляет собой длинную вакуумную трубу, в которой расположен целый ряд металлических дрейфовых трубок. Каждая трубка последовательно соединена с высокочастотным генератором через длинную линию, вдоль которой бежит волна ускоряющего напряжения. Заряженные частицы ускоряются в промежутках между трубками и дрейфуют, т.е. двигаются с постоянной скоростью внутри трубок. В настоящее время такие ускорители называют ускорителями с дрейфовыми трубками (DTL – Drift Tube Linac). Широкое развитие получили ускорители, в которых для удержания частиц вблизи оси используют

²² Названы по имени создателя – Луиса Уолтера Альвареса (Luis Walter Alvarez), американского физика, лауреата Нобелевской премии по физике за 1968 г.

квадрупольные линзы. Такие ускорители получили название RFQ²³ – Radio Frequency Quadrupole.

Если в высоковольтных ускорителях достаточно просто изменить энергию заряженных частиц, то линаки конструируются на получение ионных пучков со строго заданной энергией. Следовательно, линаки не пригодны для проведения поисковых исследований, но могут быть использованы для клинических целей, когда тип заряженных частиц и их энергия будут точно определены.

Первый протонный линак для БНЗТ, разработанный в 1980-е годы в национальной лаборатории Лос-Аламос (США), был квадрупольный [93]. На ускорителе в импульсном режиме достигнут ток 10 мА. Дальнейшее изучение возможности работы радиочастотных ускорителей в непрерывном режиме со средним током более 10 мА было предложено только в нескольких исследовательских учреждениях, например в национальной лаборатории Аргон (США), но ни один из них в то время (90-е годы) не мог рассматриваться в качестве коммерческой установки, пригодной для размещения в клинике [94, 95].

В Линьяро (Италия) развивается гигантский проект по получению экзотических радиоактивных ионных пучков путем облучения ²³⁸U быстрыми нейтронами, получаемыми при сбросе протонного пучка энергией 100 МэВ

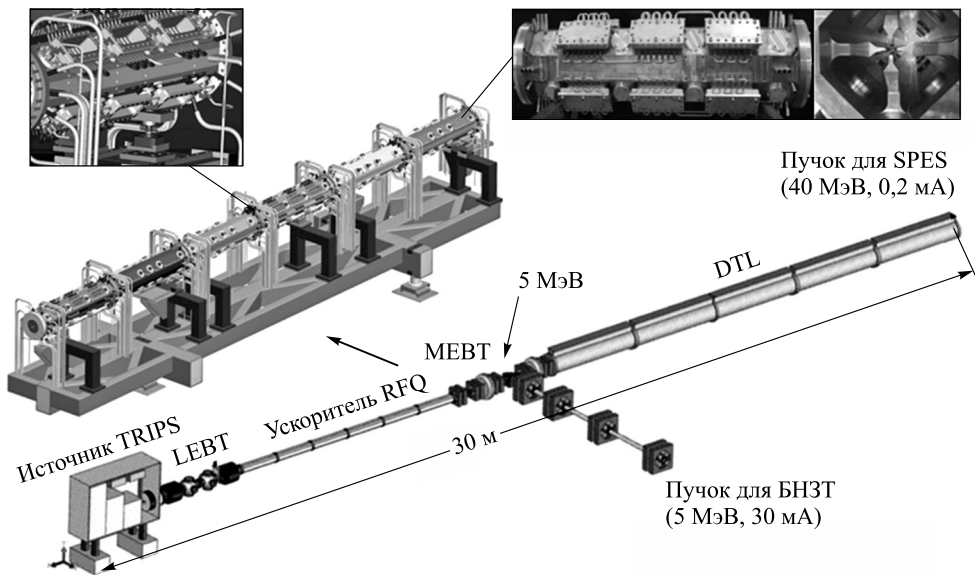


Рис. 44. Схема установки SPES-1

²³ Линейный ускоритель с высокочастотной квадрупольной фокусировкой (RFQ) предложен в 1970 г. советскими физиками Ильей Михайловичем Капчинским и Владимиром Александровичем Тепляковым, награжденными Ленинской премией в 1988 г.

и током 1 мА на бериллиевую мишень (рис. 44). Предполагается в ускорительном тракте сделать ответвление и использовать протонный пучок с параметрами 5 МэВ, 30 мА для разных приложений, в том числе и для БНЗТ [96]. В качестве мишени, генерирующей поток быстрых нейтронов, применена бериллиевая мишень. Для замедления нейтронов предполагается использовать модератор размером $156 \times 171 \times 187$ см. Прототип бериллиевой мишени изготовлен и успешно испытан [97].

Перейдем к рассмотрению двух проектов на основе линаков, которые разрабатываются в Японии специально для внедрения БНЗТ в клиническую практику и имеют шансы быть реализованными.

Начнем с проекта iBNCT, в названии которого первая буква указывает на «Ibaraki» (Ибараки) – префектуру в Японии. В реализации проекта Университета Цукуба [98] участвует также Организация по изучению высокоэнергетических ускорителей, известная как КЕК и расположенная возле города Цукуба, Японский научно-исследовательский институт по атомной энергии JAERI, расположенный в городе Токай, и компания Мицубиси (Mitsubishi Heavy Industry Co.). Напомним, что клиника Университета Цукуба была первой больницей в мире, в которой в 1983 г. на регулярной основе стала предлагаться протонная терапия. В клинике в 2001 г. введена в строй новая установка для протонной терапии с гантри, открыта специальная педиатрическая программа и недавно создана лаборатория БНЗТ.

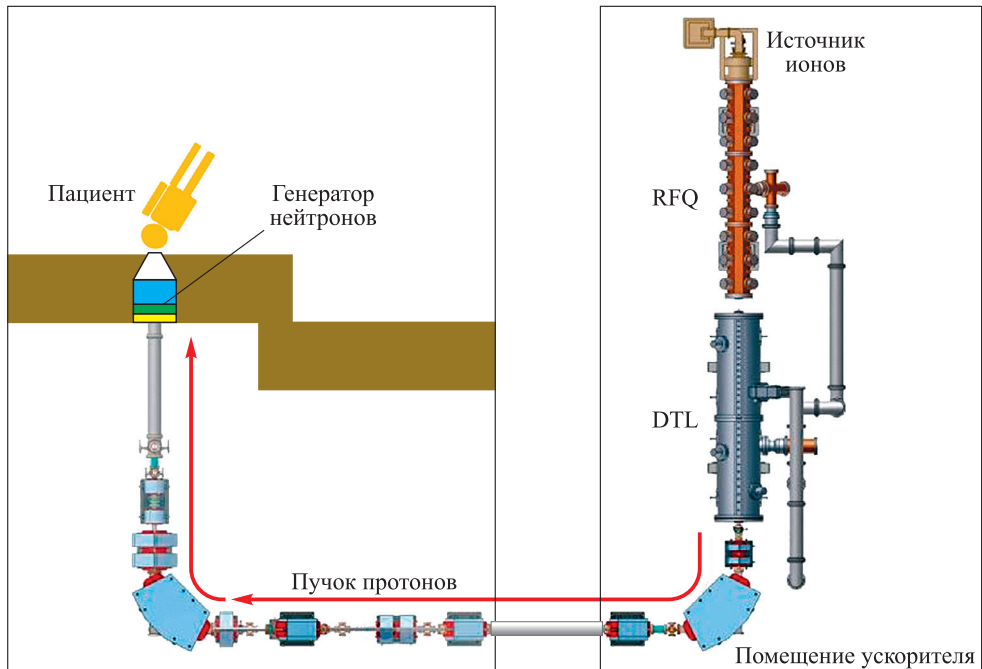


Рис. 45. Схема установки iBNCT

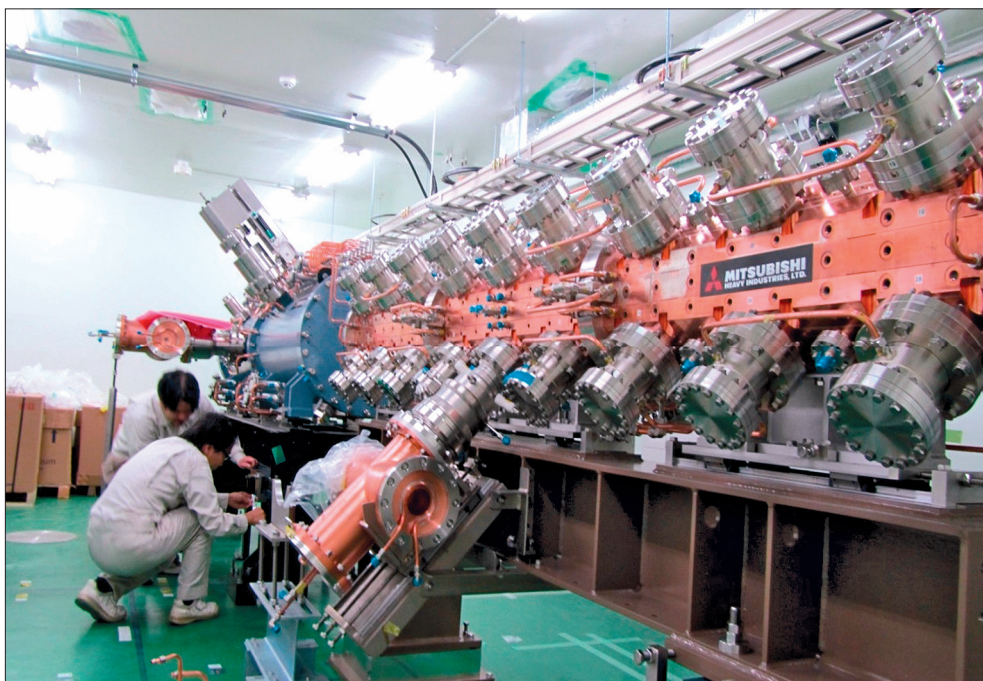


Рис. 46. Виды ускорителя в процессе сборки

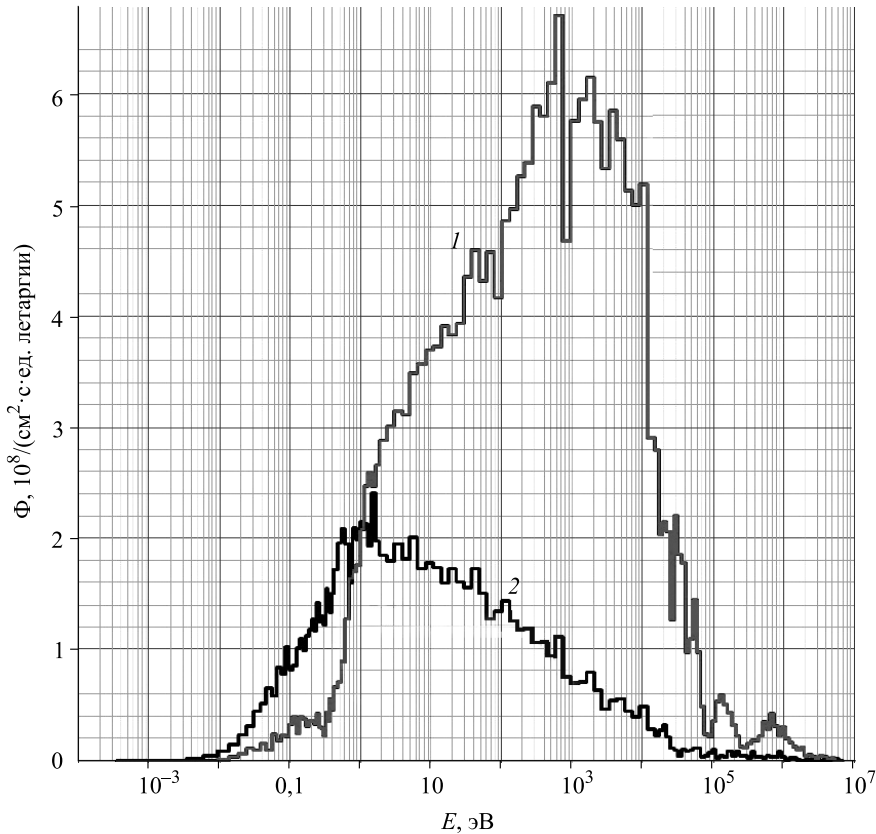


Рис. 47. Спектры нейтронов: 1 – расчетный проекта iBNCT, 2 – полученный на реакторе JRR-4

Схема установки для БНЗТ, размещаемой в реконструированном здании Центра исследований нейтронной медицины префектуры Ибаракы (Ibaraki Neutron Medical Research Center) на площадке JAERI в городе Токай, где размещались применяемые в БНЗТ реакторы JRR, показана на рис. 45. Ускоритель линак, сочетающий в себе и RFQ и DTL, предназначен для получения протонного пучка с энергией 8 МэВ и средним током 5 мА.

Проект стартовал в 2011 г. с планом ввести установку в эксплуатацию с проектными параметрами в начале 2015 г. Компанией Мицубиси разработан, изготовлен и установлен ускоритель (рис. 46), однако к концу 2015 г. удалось получить протонный пучок с током только 1 мкА, что явно недостаточно, но разработчики надеются в 2016 г. увеличить ток до 2 мА. По этой причине клинические исследования сотрудниками созданной лаборатории БНЗТ в клинике Университета Цукуба, запланированные на 2015 г., откладываются, а проведение предклинических исследований осуществлено в Новосибирске.

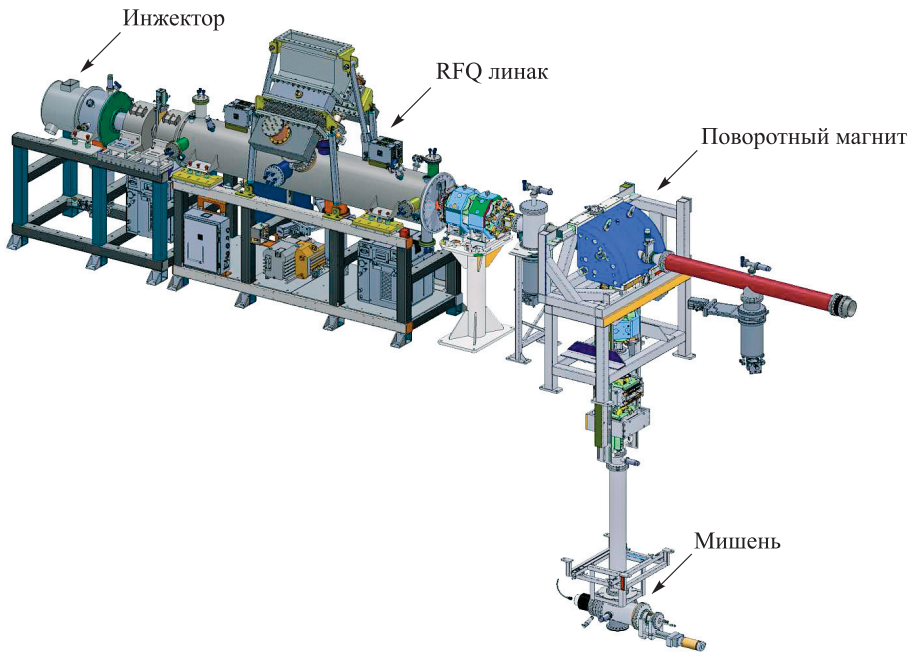


Рис. 48. Вид установки для Национального онкологического центра в Токио

Для генерации нейтронов разработана трехслойная мишень [99]: бериллиевый слой для генерации нейтронов, палладиевый – для поглощения протонов и медный корпус с каналами для охлаждения водой. Палладий прикреплен к меди методом диффузионной сварки. Расчетный спектр нейтронов в сравнении с полученным на реакторе JRR приведен на рис. 47.

Представляется также привлекательным проект, разрабатываемый компанией Cancer Intelligence Care Systems для Национального онкологического центра (National Cancer Center) и госпиталя Едогава (Edogawa Hospital) в Токио. Компания AccSys Technology, Inc. (Калифорния, США), дочернее предприятие Hitachi, в январе 2013 г. подписала соглашение на изготовление линака с параметрами 20 мА²⁴ 2,5 МэВ (рис. 48). Для генерации нейтронов предполагается использовать мишень с тонким слоем лития на палладиевой подложке, разработанную компанией Linac Systems LLC [100] (рис. 49, 50). На медный корпус с восемью спиралевидными каналами охлаждения водой нанесен слой палладия толщиной 10 мкм, а сверху – слой лития 50 мкм, обогащенный изотопом ⁷Li до 99,88 %. Перепад давления воды в каналах охлаждения составляет 2 атм при расходе 80 л/мин. Размещение установки показано на рис. 51, а процесс монтажа мишени и системы формирования пучка – на рис. 52. Параметры протонного пучка

²⁴ Т. Kubonіwa, генеральный менеджер отделения терапии частицами компании Hitachi, при личной встрече 16.12.2013 уточнил, что требование на ток снижено до 10 мА.

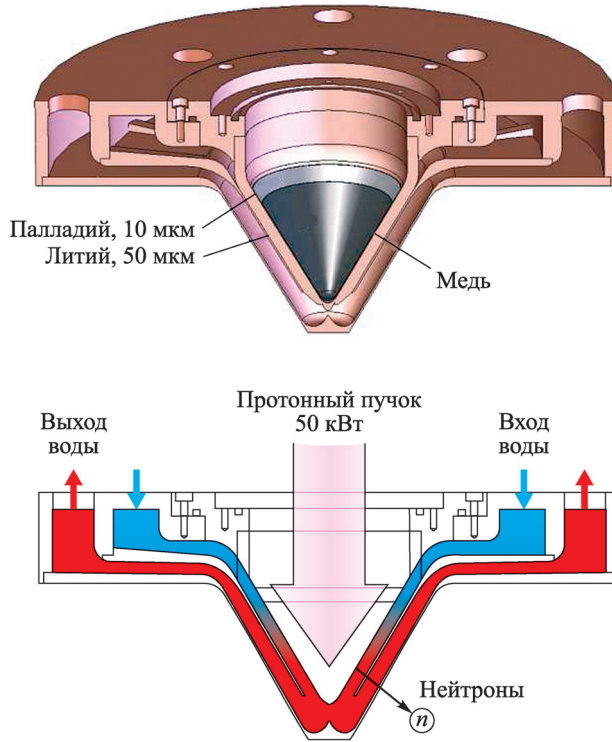


Рис. 49. Схема нейтроногенерирующей мишени

и выбранная мишень оптимальны для БНЗТ. Таким образом национальный онкологический центр сможет стать одним из лидеров проведения БНЗТ. В настоящее время в Токио заканчивается подготовка площадки под сооружение здания для размещения установки [101]. Заметим, что проф. Хатанака в 1968 г. впервые в Японии осуществил БНЗТ именно на реакторе НТР производства Hitachi.

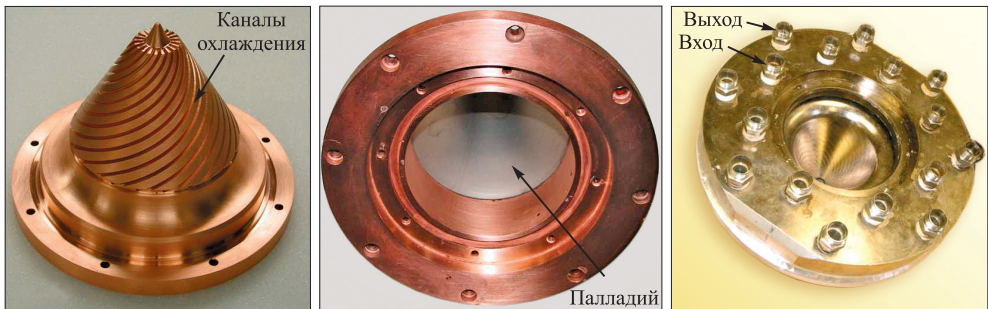


Рис. 50. Фотографии нейтроногенерирующей мишени

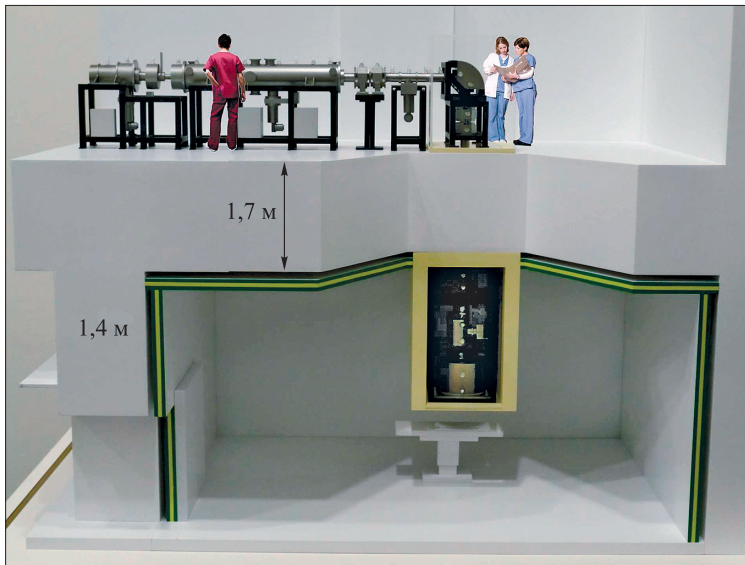


Рис. 51. Размещение установки

Для полноты картины следует добавить, что некоторые исследователи рассматривают еще два типа источников нейтронов – относительно компактные нейтронные трубки на реакциях $d-d$ и $d-T$ [102–105] и радиоактивный изотоп калифорний-252 внутри игл или маленьких капсул [106], но их применимость для БНЗТ пока не очевидна.

В заключение отметим, что в результате усилий сообщества в течение четверти века к концу 2015 г. на трех высоковольтных ускорителях получен требуемый для БНЗТ ток протонного пучка – это Нурегіон™, Динамитрон и ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией, о котором пойдет речь в следующей главе.

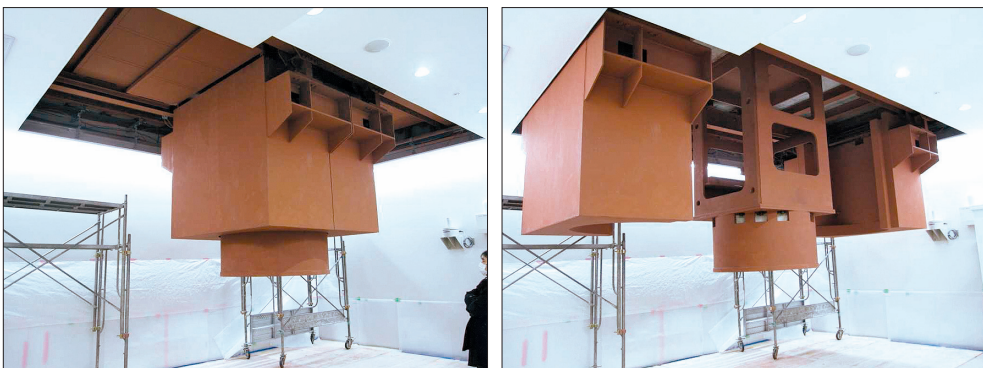


Рис. 52. Монтаж мишенного узла и системы формирования пучка

Глава 4
**УСКОРИТЕЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК
ЭПИТЕПЛОВЫХ НЕЙТРОНОВ ИЯФ СО РАН**

Рассмотрим в деталях ускорительный источник эпитепловых нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ), предложенный и созданный в Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН (Новосибирск) (рис. 53) [107]. Проект несет в себе три новые идеи. Первая состоит в том, что для получения сильноточного протонного пучка необходим новый тип ускорителя – ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией. Вторая касается выбора реакции генерации нейтронов – поскольку реакция ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ является наилучшей для получения эпитепловых нейтронов, то именно ее следует использовать, несмотря на низкие температуру плавления, теплопроводность и высокую химическую активность лития. Третья идея состоит в

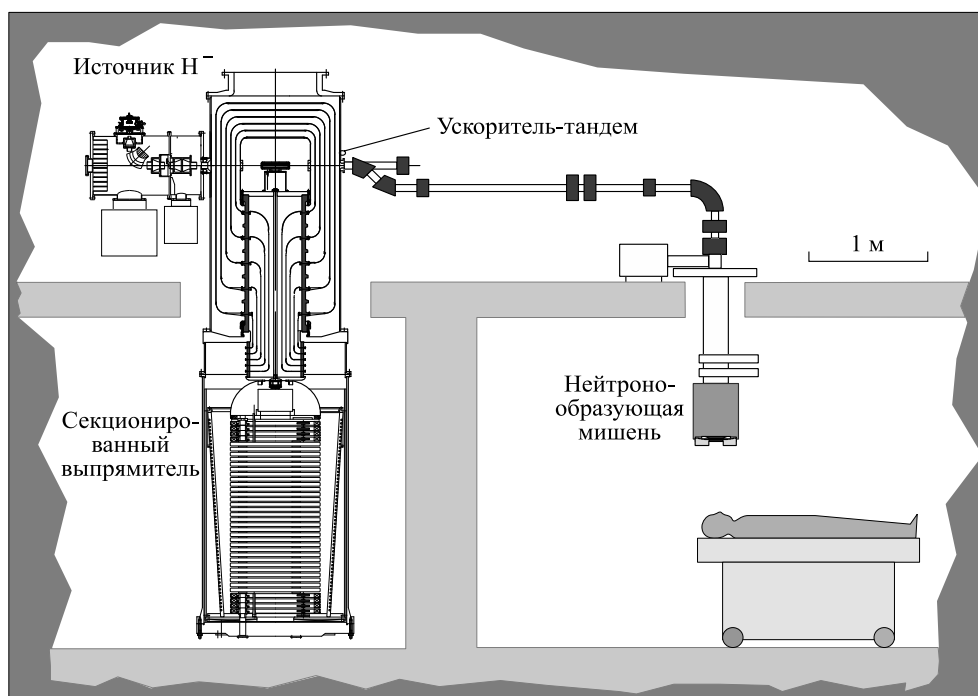


Рис. 53. Схема источника нейтронов на основе ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией

попытке применить для терапии режим припороговой генерации нейтронов, когда из-за кинематической коллимации генерируемые нейтроны летят преимущественно вперед и имеют относительно низкую энергию – около 40 кэВ.

В данной главе, помимо описания и обсуждения ускорителя и нейтроногенерирующей мишени, будет уделено внимание системе формирования пучка нейтронов.

УСКОРИТЕЛЬ-ТАНДЕМ С ВАКУУМНОЙ ИЗОЛЯЦИЕЙ

В конце 90-х годов прошлого столетия, когда был предложен проект, ускорители заряженных частиц обеспечивали ток протонного пучка на уровне 1 мА, что в 10 раз меньше требуемого для БНЗТ. Возможно, увеличение размеров ионного пучка под действием объемного заряда и наличие паразитных потоков заряженных частиц являлись причинами ограничения тока. В ИЯФ СО РАН предложено кардинально решить проблему – отнести как можно дальше от ионного пучка изоляторы, на которых крепятся электроды, и реализовать максимально возможный темп ускорения ионов. Так в 1998 г. родился новый тип ускорителя заряженных частиц – ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией.

Как и в любом другом тандемном ускорителе, сначала осуществляется ускорение отрицательных ионов, а затем, после их обдирки внутри высоковольтного электрода, ускорение тем же потенциалом уже положительных ионов. Однако в предложенном ускорителе-тандеме с вакуумной изоляцией традиционные ускорительные трубки, набор кольцевых изоляторов и электродов как таковые отсутствуют – изолятор, на котором крепятся электроды, отнесен от тракта ускорения пучка на значительное расстояние. При такой геометрии электроды в ускорительном канале могут быть расположены ближе, чем в ускорительной трубке, поскольку напряженность электрического поля в вакуумном зазоре выше, чем на поверхности изолятора. Эти новшества позволяют обеспечить больший темп ускорения ионов и вместе с откачкой газа через жалюзи электродов вне ускорительного промежутка надеяться на получение сильноточного протонного пучка.

На рис. 54, 55 представлены схема и внешний вид ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией [108, 109]. Для генерации отрицательных ионов водорода применяется поверхностно-плазменный источник 5 (см. рис. 54), использующий пеннинговский разряд с полыми катодами [110, 111]. Выходящий из источника пучок отрицательных ионов водорода с током до 6 мА и энергией до 23 кэВ поворачивается в магнитном поле на угол 15° , фокусируется парой магнитных линз, инжектируется в ускоритель и ускоряется в нем до 1 МВ. В газовой обдирочной мишени 6, установленной внутри высоковольтного электрода 4, отрицательные ионы водорода превращаются в протоны, которые затем тем же потенциалом 1 МВ ускоряются до энергии 2 МэВ и транспортируются до нейтроногенерирующей мишени. В тракте транспортировки пучка высокой энергии установлены две пары квадрупольных линз с градиентом магнитного поля до 400 Гс/см при

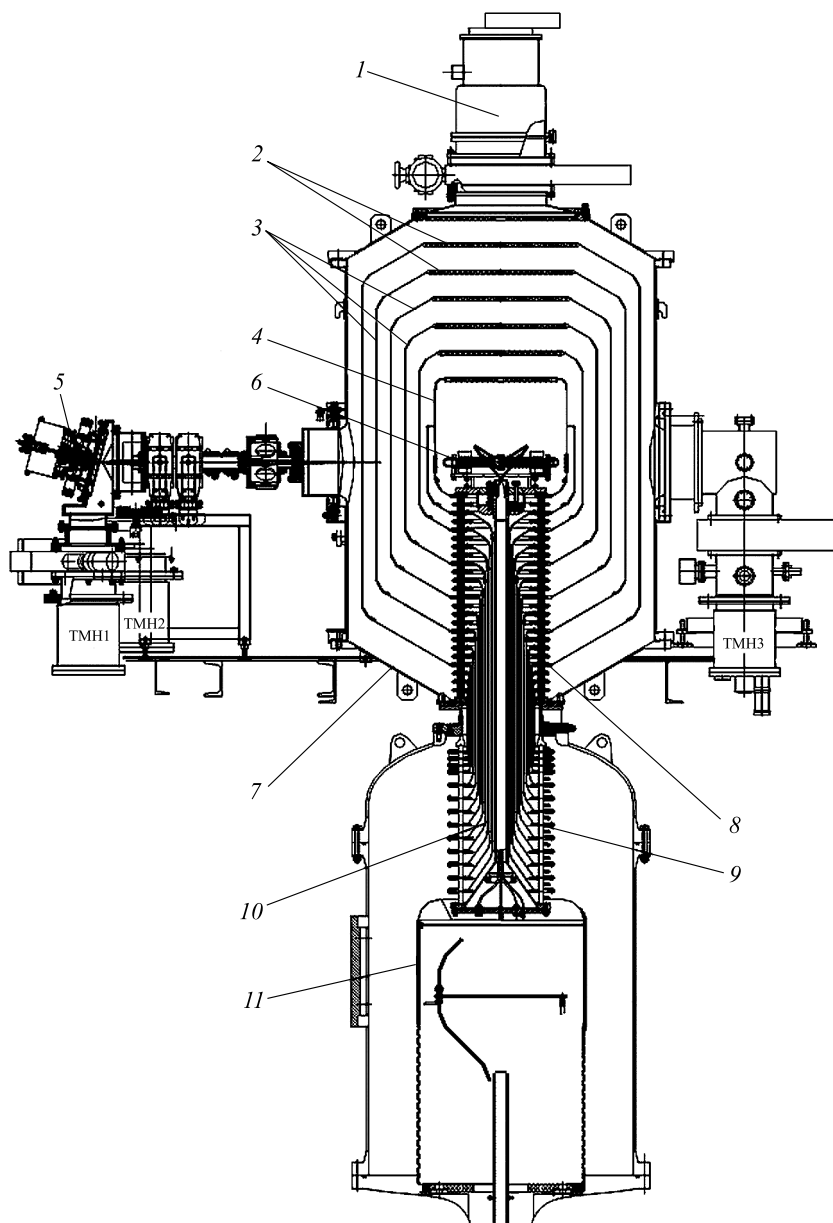


Рис. 54. Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией: 1 – криогенный насос, 2 – жалюзи электродов-экранов, 3 – промежуточные электроды-экраны, 4 – высоковольтный электрод, 5 – источник отрицательных ионов водорода, 6 – газовая перезарядная мишень, 7 – вакуумный бак, 8 – вакуумная часть проходного изолятора, 9 – газовая часть проходного изолятора, 10 – внутренние коаксиальные цилиндры, соединяющие электроды одинакового потенциала газовой и вакуумной частей изолятора, 11 – источник высокого напряжения



Рис. 55. Фотография ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией

длине поля 20 см, поворотный 90° магнит с радиусом поворота 45 см, напряженностью магнитного поля ~ 3 кГс и показателем спада 0,5, и система магнитной развертки, осуществляющая развертку пучка по мишени однородным магнитным полем с напряженностью до 500 Гс на длине ~ 20 см, вращающимся с частотой 100–2000 Гц [112] (не показаны). Потенциал на высоковольтный электрод 4 и на пять промежуточных электродов ускорителя 3 подается от высоковольтного источника напряжения 11 (большая часть не показана) через проходные изоляторы 8 и 9, в которых установлен омический делитель. В качестве высоковольтного источника напряжения используется секционированный выпрямитель промышленного ускорителя электронов серии ЭЛВ [113], разработанного и производимого в ИЯФ СО РАН. Откачка газа осуществляется турбомолекулярными насосами, установленными у источника ионов и на выходе ускорителя, и криогенным насосом 1 через жалюзи электродов 2. Диаметр вакуумного бака ускорителя равен 1400 мм, высоковольтного электрода – 600 мм.

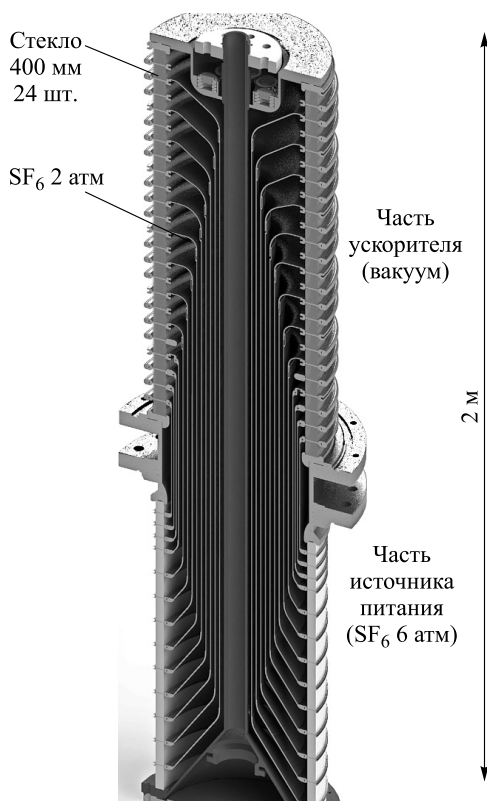
Вакуумная часть проходного изолятора (рис. 56) собрана из 24 кольцевых стеклянных изоляторов диаметром 400 мм и высотой 35 мм, вакуумноплотностянутых с промежуточными электродами через индиевые, а с 2012 г. – резиновые уплотнители. Газовая часть изолятора, расположенная в баке

Рис. 56. Проходной изолятор

высоковольтного выпрямителя, состоит из 14 керамических колец диаметром 400 мм и высотой до 60 мм, склеенных со своими электродами. Труба, стягивающая обе части в единый проходной изолятор с усилием 5 т, расположена на оси системы. Внутренняя часть проходного изолятора заполнена элегазом (SF_6) под давлением до 0,3 МПа, бак высоковольтного выпрямителя – до 0,8 МПа. Резистивный делитель, расположенный вокруг газовой части проходного изолятора, через электроды газовой части изолятора, металлические тонкостенные трубы, коаксиально расположенные внутри изолятора, и электроды вакуумной части изолятора равномерно распределяет потенциал высоковольтного источника по промежуточным ускоряющим электродам. Распределение потенциала по электродам вакуумной части изолятора, гальванически не связанным с коаксиальными трубами, задается резисторами, расположенными внутри вакуумной части проходного изолятора.

После ввода ускорителя в эксплуатацию в 2008 г. получаемый ток протонного пучка был на уровне 100–200 мкА [114, 115], что явно не соответствовало надеждам. Также чрезвычайно низкой оказалась надежность ускорителя из-за постоянных проблем с герметичностью проходного изолятора, в котором для вакуумного уплотнения изоляторов с электродами в вакуумной части был применен индий, отличающийся низким давлением пара. За время, меньшее месяца, подтекание элегаза из проходного изолятора в вакуумный объем достигало критического уровня, делая невозможной эксплуатацию ускорителя. Недостатки конструкции, возможно, заключались в ослаблении тарельчатых пружин стяжки изолятора, недостаточной упругости индия и наличии внутри проходного изолятора источника нагрева в виде омического делителя. Переборка проходного изолятора с заменой индиевых уплотнений и его стяжка занимали несколько месяцев. Проблема была решена в 2012 г. заменой индиевых уплотнений на резиновые после доработки электродов.

Ускоритель отличается высоким темпом ускорения заряженных частиц и наличием двух специфических проблем.



Первая специфическая проблема заключается в том, что из-за большой площади электродов большая по величине энергия запасена в ускоряющих зазорах. Поскольку было известно, что пробой с выделяемой энергией более 10 Дж приводят к падению высоковольтной прочности миллиметровых вакуумных зазоров [116], то была дополнительно изучена высоковольтная прочность сантиметровых вакуумных зазоров. Выяснено, что пробой с запасенной энергией до 50 Дж не снижают высоковольтной прочности 45 мм зазора, и вплоть до напряженности электрического поля 60 кВ/см величина темнового тока приемлемо мала [117]. Эти выводы совместно с результатами рассмотрения динамики пробоев высоковольтных элементов [118] послужили основой проектирования ускорителя с запасенной энергией в зазоре до 30 Дж и напряженностью 25 кВ/см. В результате проведенной позазорной тренировки с помощью специально изготовленного устройства получено требуемое напряжение ускорителя 1 МВ [119]. Изучено поведение темнового тока и реализовано его уменьшение до приемлемого уровня путем длительной выдержки под напряжением [120]. Подробно результаты исследования высоковольтной прочности ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией изложены в диссертации [121].

Вторая специфическая проблема ускорителя заключается в быстром темпе ускорения ионов, из-за чего входная электростатическая линза ускорителя сильная. Требовалось инжектируемый пучок отрицательных ионов водорода с энергией 21 кэВ перефокусировать перед входной линзой ускорителя, чтобы потом ускорять его с темпом 25 кэВ/см в узком ускорительном канале. Рассматривая различные способы инъекции ионного пучка в ускоритель при проектировании ионно-оптического тракта, было выбрано решение использовать магнитные линзы [122]. Для изучения инъекции изготовлен многоканальный детектор пучка, который был установлен перед входным отверстием первого ускоряющего электрода ускорителя (рис. 57). Проведенные измерения зависимости профиля тока пучка от тока магнитных линз позволили определить поперечную температуру ионов на плазменной границе источника – примерно 1 эВ, и выяснить, что в транспортном канале происходит полная компенсация пространственного заряда [123, 124]. В итоге осуществлен ввод пучка отрицательных ионов водорода в ускоритель и его ускорение без существенных потерь.

При проектировании ускорителя рассматривались также разные виды обдирочных мишеней и для реализации выбрана газовая [125]. Она выполнена в виде охлаждаемой медной трубки длиной 400 мм с внутренним диаметром отверстия 16 мм с напуском аргона посередине и установлена внутри высоковольтного электрода на проходной изолятор. Подача газа в мишень осуществляется от 5-литрового баллона, размещенного в высоковольтном электроде источника питания, через буферный объем, поступление газа в который регулируется частотой открывания электромеханического клапана. Из буферного объема газ через прецизионный игольчатый натекатель поступает в обдирочную мишень по трубке длиной 2 м с внутренним диаметром 4 мм, расположенной внутри проходного изолятора. Характерное

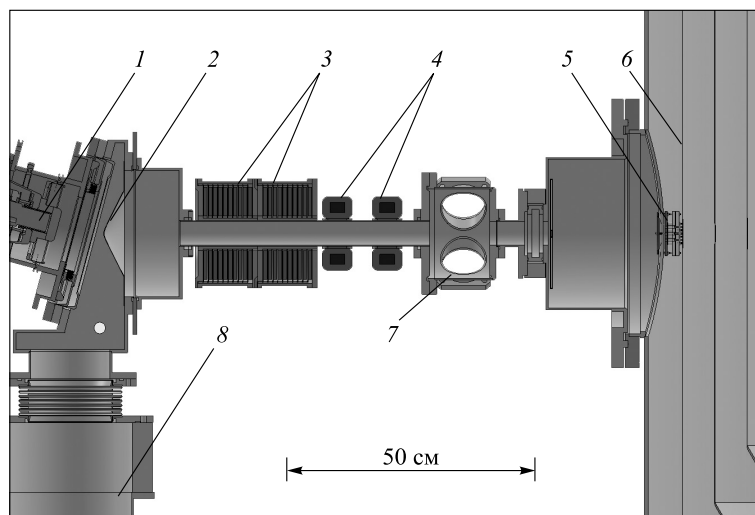


Рис. 57. Схема эксперимента: 1 – источник отрицательных ионов водорода, 2 – конусная диафрагма, 3 – фокусирующие магнитные линзы, 4 – корректор, 5 – детектор пучка, 6 – первый электрод ускорителя, 7 – диагностическая камера, 8 – турбомолекулярный насос

время вытекания газа составляет 500 с. Обдирка пучка отрицательных ионов водорода в протоны экспериментально изучена путем измерения тока пучка на выходе ускорителя при изменении напуска газа в мишень. Выявлено хорошее соответствие экспериментальных данных с расчетными [126, 127]. Предложен и реализован способ калибровки газовой обдирочной мишени, основанный на измерении газонапуска, при котором на выходе из ускорителя ток протонов сравнивается с током неперезарядившихся отрицательных ионов водорода.

После изучения и оптимизации ввода отрицательных ионов водорода в ускоритель и их обдирки в газовой обдирочной мишени ток протонного пучка был увеличен на порядок – до 1,6 мА (рис. 58) [128]. Выяснено, что пучок характеризуется высокой стабильностью тока (0,5 %) и высокой монохроматичностью по энергии (0,1 %). Монохроматичность измерена двумя способами. В первом осуществлялась генерация 9,17 МэВ γ -квантов в результате реакции $^{13}\text{C}(p,\gamma)^{14}\text{N}$ при сбросе протонного пучка с энергией выше 1,747 МэВ на графитовую мишень, обогащенную изотопом ^{13}C , и ВГО γ -спектрометром измерялась зависимость скорости счета γ -квантов от энергии протонного пучка. Поскольку резонанс рождения γ -квантов узкий ($\pm 0,9$ кэВ [129]), то наклон кривой возбуждения целиком определяется нестабильностью энергии протонов. Установленный по этой кривой энергетический разброс протонов составляет ± 2 кэВ. Во втором способе была оценена долговременная стабильность энергии протонного пучка при измерении спектра нейтронов времяпролетной методикой – она составила

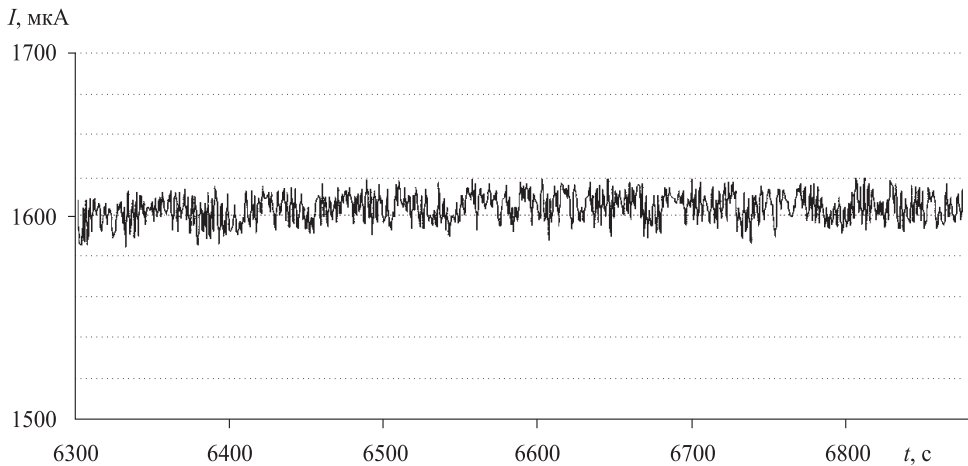


Рис. 58. Временная зависимость тока протонного пучка

величину лучше чем ± 5 кэВ [130]. Энергия протонного пучка измерена с помощью резистивного делителя напряжения высоковольтного источника питания. Для калибровки делителя используются пороговые реакции $^{13}\text{C}(p,\gamma)^{14}\text{N}$ и $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$.

Дальнейшее увеличение тока до проектных параметров (5 мА) достигнуто после решения проблемы с сопутствующими потоками заряженных частиц в ускорительных каналах.

Указанием на наличие встречного потока положительных ионов в канале ускорения отрицательных ионов водорода послужило обнаружение отчетливой модификации поверхности подвижной диафрагмы, установленной между каналом транспортировки пучка отрицательных ионов водорода и ускорителем [131]. Рентгеновский энергодисперсионный анализ элементного состава материала диафрагмы показал наличие аргона (обдирочного газа) на поверхности ее облученной части.

Попытки увеличить ток протонного пучка за счет инжекции пучка отрицательных ионов водорода с током более 2 мА или за счет большего газонапуска в обдирочную мишень приводят к частым пробоям ускорителя по полному напряжению и делают невозможным получение стабильного стационарного протонного пучка. При увеличении газонапуска в обдирочную мишень был обнаружен рост тока в ускорительном зазоре и увеличение мощности поглощенной дозы тормозного излучения [132]. На рис. 59 видно, что мощность дозы тормозного излучения линейно растет с приращением тока в ускорительном зазоре. Регистрируемое тормозное излучение исходит от электронов, ускоренных до энергии 1 МэВ и поглощаемых элементами обдирочной мишени. Зависимость мощности поглощенной дозы от тока указывает на следующее: 1) ток инжекции равен 1,55 мА, 2) дополнительный поток заряженных частиц без подачи обдирочного газа имеет величину 200 мкА, с подачей – 700 мкА. Включение криогенного насоса

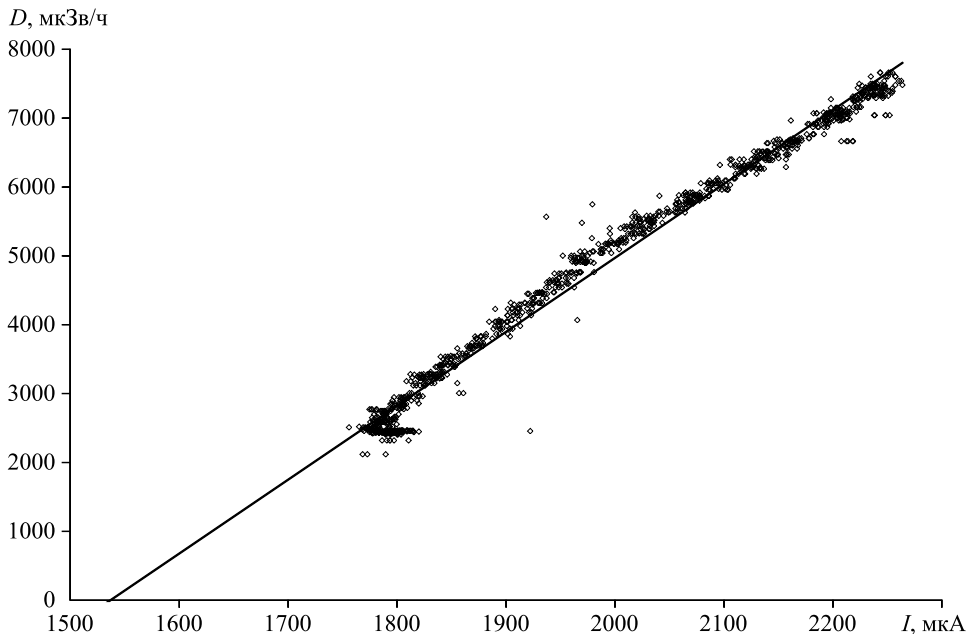


Рис. 59. Зависимость мощности поглощенной дозы тормозного излучения от тока в ускоряющем зазоре при выключенном криогенном насосе

уменьшает сопутствующий поток заряженных частиц в 2 раза, но его величина по-прежнему остается значительной – 25 % от величины тока инжектируемого ионного пучка.

С помощью специального детектора, изготовленного в виде двух концентрических кольцевых дисков и установленного на входе в ускоритель, со стороны высоковольтного электрода зарегистрирован поток положительных ионов, текущих по периферии навстречу инжектируемому ионному пучку, и его рост при увеличении газонапуска в обдирочную мишень. В итоге выяснилось, что ионизация ионным пучком остаточного и обдирочного газа преимущественно на входе в ускоритель, а также проникновение части положительных ионов аргона из обдирочной мишени в ускорительный канал приводят к появлению дополнительного тока в ускорительном канале, что в свою очередь ведет к пробоям по полному напряжению [132]. Для подавления этого эффекта были реализованы идеи, новые для ускорителей заряженных частиц.

Модернизация ускорителя заключалась в следующем (рис. 60). Входной вакуумный объем 16 был увеличен в длину. Внутри его установлена охлаждаемая металлическая диафрагма 15 с отверстием диаметром 20 мм. Диафрагма должна уменьшить поток газа и ультрафиолетового излучения из источника отрицательных ионов водорода в ускорительный канал. На верхний фланец входного вакуумного объема установлен дополнительный криогенный насос 13 со скоростью откачки аргона 1800 л/с, водорода –

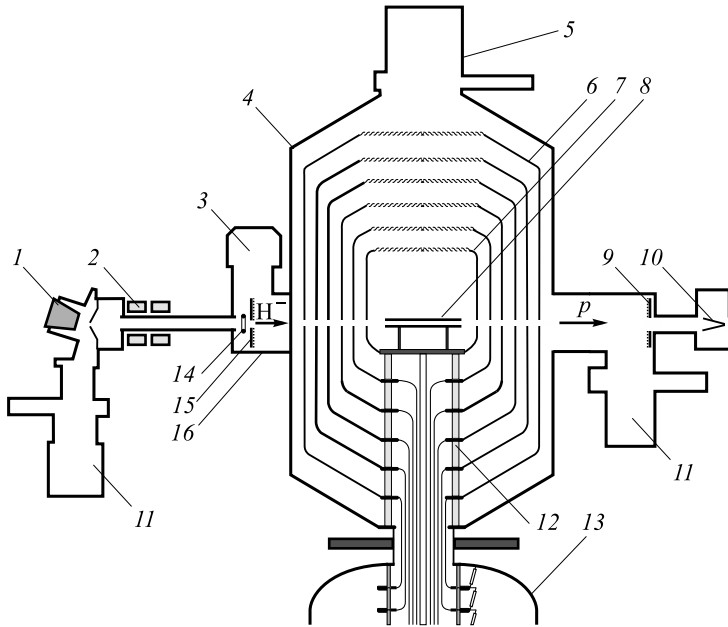


Рис. 60. Модернизированный ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией: 1 – источник отрицательных ионов водорода, 2 – магнитные линзы, 3, 5 – криогенный насос, 4 – ускоритель, 6 – промежуточные электроды, 7 – высоковольтный электрод, 8 – газовая обдирочная мишень, 9 – торцевой детектор с сеткой, 10 – цилиндр Фарадея, 11 – турбомолекулярный насос, 12 – проходной изолятор, 13 – высоковольтный источник питания, 14 – кольцо, 15 – металлическая охлаждаемая диафрагма и торцевой детектор с сеткой, 16 – входной вакуумный объем. Стрелками показано направление движения пучка отрицательных ионов водорода (H^-) и протонов (p)

3200 л/с, который должен улучшить вакуумные условия как в тракте транспортировки пучка, так и в ускорительном канале. Между выходом тракта транспортировки пучка и охлаждаемой диафрагмой установлено металлическое кольцо 14, подача отрицательного потенциала на которое должна приводить к запиранию потока электронов, сопутствующих пучку отрицательных ионов водорода. Поверхность охлаждаемой диафрагмы 15 со стороны ускорителя покрыта сеткой из танталовой проволоки для запирания вторичных электронов, возникающих при облучении положительными ионами стенок вакуумной камеры. Между сеткой и диафрагмой размещен изолированный металлический диск для измерения тока. Также сеткой с диском 9 покрыта поверхность вакуумной камеры на выходе из ускорителя.

На рис. 61, а видно, что подача отрицательного потенциала на сетку на входе в ускоритель значительно уменьшает мощность дозы тормозного излучения. Представленная на рис. 61, б вольт-амперная характеристика торцевого детектора (диска с сеткой) на входе в ускоритель указывает, что коэффициент вторичной эмиссии электронов под действием образующих-

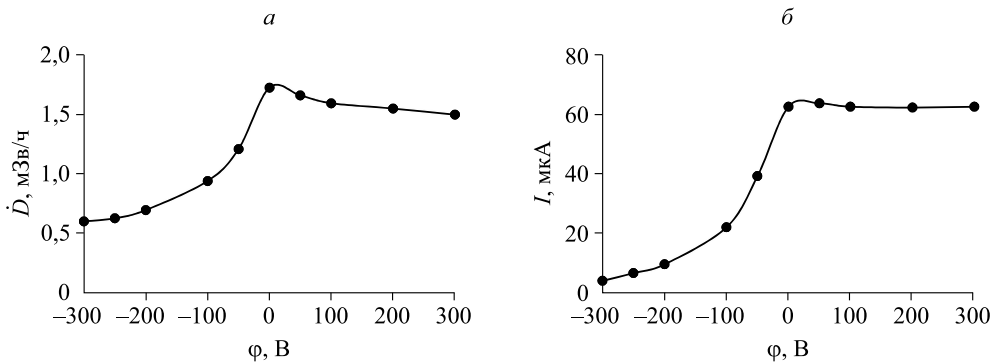


Рис. 61. Зависимость мощности дозы γ -излучения D (а) и тока (б) на торцевой детектор, установленный на входе в ускоритель, от потенциала сетки ϕ

ся положительных ионов имеет величину порядка 10 (высокое значение коэффициента кинетической эмиссии электронов при бомбардировке металлов ионами инертных газов в области энергии до 50 кэВ измерено в работе [133]). Установка диафрагмы, криогенного насоса, кольца и сеток значительно уменьшила паразитные потоки заряженных частиц [134]. В частности, поток электронов, ускоряемых до полного напряжения, уменьшен в 20 раз до величины порядка 0,5 % от тока ионного пучка. При этом вклад от напуска аргона в обдирочную мишень в этот ток уменьшен с 80 до 30 %.

Подавление паразитных потоков заряженных частиц в ускорителе позволило повысить устойчивость работы ускорителя к пробоям по полному напряжению и значительно увеличить ток протонного пучка с 1,6 до 5 мА [135]. На рис. 62 представлены осциллограммы тока и энергии протонного пучка, полученные в одном из экспериментов. Измеренный цилиндром Фарадея (см. рис. 60, 10) ток протонного пучка в течение одного часа превышает 5 мА, его среднее значение равно $5,12 \pm 0,06$ мА, максимальное – 5,327 мА. Заметим, что флуктуации тока обусловлены нестабильной рабо-

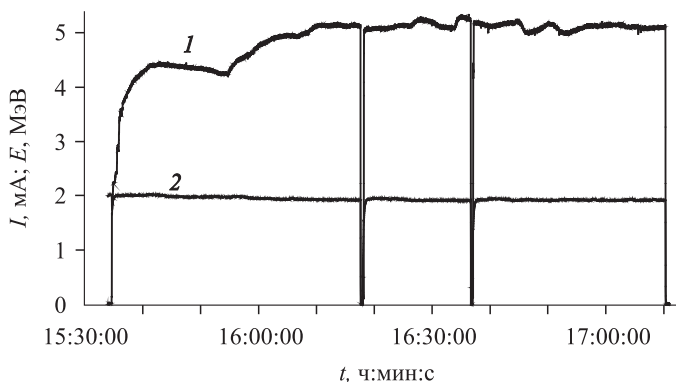


Рис. 62. Осциллограммы тока I (1) и энергии E (2) протонного пучка

той источника отрицательных ионов водорода на предельных параметрах. При токе протонного пучка до 4 мА реализован режим работы в течение одного часа со стабильностью тока 0,5 % и без пробоев по высокому напряжению. На рис. 62 видно, что при токе более 5 мА произошло два пробоя, после которых восстановление тока до прежних параметров происходит за 35 с, что приемлемо.

Получение стационарного протонного пучка с током 5 мА фактически решило проблему источников нейтронов для БНЗТ – при сбросе этого пучка на литиевую мишень обеспечивается требуемая плотность потока эпитепловых нейтронов.

ЛИТИЕВАЯ НЕЙТРОНОГЕНЕРИРУЮЩАЯ МИШЕНЬ

В качестве литиевой нейтроногенирующей мишени рассматривались разные типы мишеней – струйная, ленточная, сферическая, объемная, вращающаяся, стационарная [136–140]. Требование высокой плотности потока нейтронов и их спектра заставляет располагать пациента близко к месту рождения нейтронов и использования минимального количества конструкционных материалов в мишенном узле. При окончательном выборе варианта мишени для практической реализации учитывалась не столько сложность ее практической реализации, сколько возможность посредством ее применения формировать терапевтический нейтронный пучок наилучшего качества. В итоге для практической реализации выбрана мишень стационарная, сложная в изготовлении, но привлекательная в качестве оптимальной.

Литий характеризуется низкой температурой плавления (182 °С), низкой теплопроводностью (71 Вт/(м · К) в твердом состоянии и 43 Вт/(м · К) в жидком при температуре плавления) и высокой химической активностью. Генерация нейтронов в результате реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ сопровождается наработкой радиоактивного изотопа ${}^7\text{Be}$. Взаимодействие протонного пучка с литием приводит к генерации γ -квантов с энергией 0,478 МэВ в результате неупругого рассеяния протонов на ядрах лития, γ -квантов с энергиями 16–19 МэВ при радиационном распаде ядра ${}^8\text{Be}$ реакции ${}^7\text{Li}(p,\gamma){}^8\text{Be}$ и α -частиц в результате термоядерных реакций ${}^7\text{Li}(p,\alpha)\alpha$ и ${}^6\text{Li}(p,\alpha){}^3\text{He}$ с энергетическим выходом 17,347 и 4,021 МэВ.

Оптимальная стационарная мишень должна отвечать следующим требованиям [84].

1. Литиевый нейтроногенирующий слой должен быть:

– тонким – таким, чтобы протоны тормозились в нем до порога генерации нейтронов; это позволит существенно уменьшить сопутствующий поток γ -квантов с энергией 0,478 МэВ и уменьшить температуру на поверхности лития;

– из чистого лития – для максимального выхода нейтронов; выход нейтронов из гидрида, оксида и фторида лития меньше, чем из чистого лития, в 1,43, 2 и 3,3 раза соответственно;

– в твердом состоянии – для предотвращения распространения по установке паров лития и образующегося радиоактивного изотопа бериллия-7.

2. Подложка, на которую напыляется литиевый нейтроногенерирующий слой, должна быть:

- тонкой – это позволит поместить оптимальный замедлитель максимально близко к месту генерации нейтронов и сформировать лучший по качеству терапевтический пучок нейтронов;
- интенсивно охлаждаться, чтобы поддерживать литиевый слой в твердом состоянии при ее нагреве мощным протонным пучком;
- стойкой к радиационным повреждениям;
- простой в изготовлении;
- легкоъемной для ее утилизации после активации.

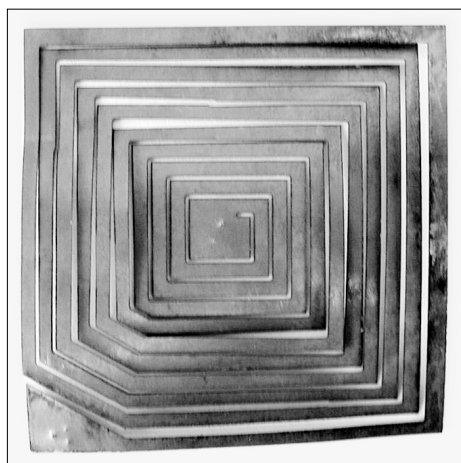
Для создания оптимальной мишени необходимо было решить такие проблемы, как: 1) напыление тонкого слоя чистого лития контролируемой толщины, 2) обеспечение эффективного теплосъема для сохранения лития в твердом состоянии при нагреве мощным протонным пучком, 3) выбор материала подложки, максимально стойкого к радиационным повреждениям, 4) разработка конструкции мишени с возможностью легкого удаления подложки мишени с активированным литиевым слоем и 5) утилизация активированной части мишени.

При предполагаемом диаметре мишени 5 см и мощности протонного пучка 25 кВт единственной возможностью поддержания температуры мишени ниже температуры плавления лития было охлаждение жидким металлом. Галлий и ртуть обеспечивали примерно одинаковый теплосъем, но поскольку прокачка галлия требовала меньшего давления, он и был выбран для охлаждения. Первый вариант мишени представлял собой молибденовую фольгу толщиной 0,2 мм, диаметром 64 мм, приваренную диффузионной сваркой к ребрам диска из стали АРМКО, в котором были сделаны каналы для протока теплоносителя. Тепловые испытания мишени, охлаждаемой водой или жидким галлием, проведены на ускорителе электронов ЭЛВ при энергии электронов 1,4 МэВ и мощности до 20 кВт [141]. С использованием водяного охлаждения достигнут съем тепла до $650 \text{ Вт} \cdot \text{см}^{-2}$. Жидкометаллическое охлаждение позволило поддерживать более низкую температуру поверхности мишени по сравнению с водяным. Но в процессе испытаний произошло разрушение мишени, и через образовавшиеся отверстия в фольге и стальном диске вытекла часть галлия. Для выяснения причин разрушения мишени молибденовую фольгу отделили от стального приемника пучка. В результате обнаружено значительное разъедание стали АРМКО, однако фольга не подвергалась этому воздействию. Возможно, причиной повреждения мишени явилось вытекание части галлия через углубление для термопары в результате проедания стальной перегородки.

Дальнейшая перспектива обеспечения эффективного теплосъема состояла либо в экспериментальном нахождении материалов, стойких к галлию в течение длительного времени при высокой температуре, либо в нахождении решения использования воды для охлаждения. Была пересмотрена парадигма мишени диаметром 5 см и проведены расчеты, подобные представленным в работе [81], при энергии протонов 1,91 МэВ и разных

диаметрах мишени [142]. Выяснено, что увеличение диаметра мишени эффективно подавляет дозу протонов отдачи на поверхности фантома при незначительном уменьшении терапевтической дозы от реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ внутри него. Так, увеличение диаметра с 5 до 10 см приводит к уменьшению дозы протонов отдачи на поверхности фантома на 25 %, в то время как терапевтическая доза уменьшается на 12 %. Таким образом, увеличение диаметра мишени, приводя к некоторому уменьшению мощности дозы, позволяет применить воду в качестве охлаждающей жидкости для поддержания литиевого слоя в твердом состоянии.

Тепловые испытания мишени, изготовленной в виде медного диска толщиной 5 мм с прямоугольными каналами охлаждения размером 3×2 мм, плотно прижатого к титановому корпусу, проведены при нагреве омическим нагревателем мощностью до 20 кВт. Омические нагреватели изготовлены из ниобиевой или танталовой пластины толщиной 0,1 мм, в которой электроискровым способом с зазором 0,2 мм нарезаны полоски шириной 2 мм в виде спирали Архимеда (рис. 63). Затем электрохимическим микродуговым методом нагреватель покрывали тонким слоем пятиоксида этих металлов (Nb_2O_5 или Ta_2O_5 ; 5–10 мкм), обеспечивающим изоляцию напряжения не менее 300 В. Сопротивление нагревателя составляет величину порядка 1 Ом. Токоввод обеспечивается молибденовыми стержнями, поджатými пружинами. Нагреватель запитывается от стабилизированного источника током до 100 А, плотно прижимается к мишени через BeO -изолятор толщиной 1 мм с помощью массивного термостойкого неорганического изолятора с малой теплопроводностью, затрудняющего теплоотвод в другую сторону. Следует заметить, что использование стабилизированного источника тока необходимо, иначе при наличии значительной составляющей переменного тока тепловые подвижки нагревателя приведут к истиранию изолятора и сгоранию нагревателя. Мишень охлаждается дистиллированной водой, движущейся в каналах со скоростью до 5 м/с. Температуру поверхности мишени измеряют термопарой, проложенной между изолятором и мишенью в углублении диска.



Результаты эксперимента представлены на рис. 64. На экспериментально измеренной кривой видны три режима теплосъема: 1) до $250 \text{ Вт} \cdot \text{см}^{-2}$ – турбулентное течение воды без закипания, которое хорошо согласуется с расчетом, 2) от 250 до $400 \text{ Вт} \cdot \text{см}^{-2}$ – турбулентное течение воды с пузырьковым кипением, когда температура практически не растет, и 3) свыше $450 \text{ Вт} \cdot \text{см}^{-2}$ – турбулентное течение воды с пленочным кипением, когда

Рис. 63. Омический нагреватель

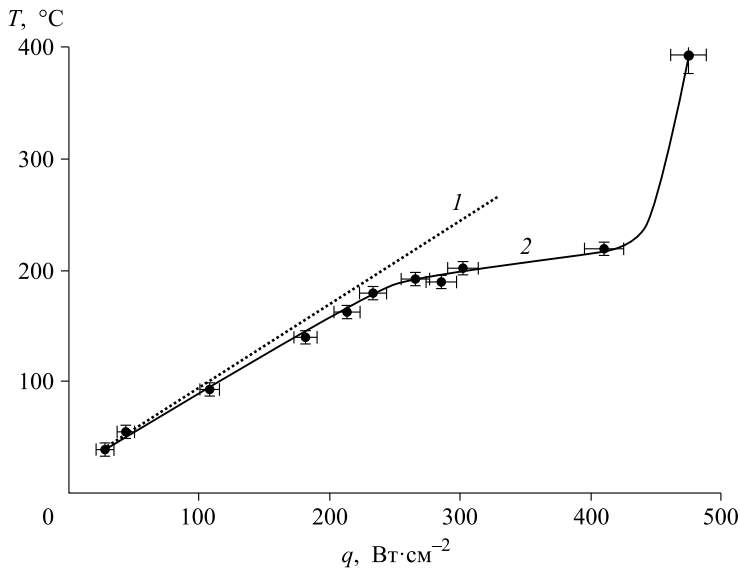


Рис. 64. Зависимость температуры поверхности мишени T от плотности мощности нагрева q при скорости охлаждающей воды 3 м/с: 1 – расчетная для турбулентного течения без закипания, 2 – экспериментально измеренная

происходит срыв теплосъема и температура начинает резко расти. При плотности мощности нагрева $318 \text{ Вт} \cdot \text{см}^{-2}$ поверхность мишени нагревается до $200 \text{ }^\circ\text{C}$ при скорости воды 3 м/с, что несколько меньше расчетной, в том числе и потому, что уже реализуется пузырьковое кипение, которое детектируется не только по плато на графике, но и по характерному звуку в момент проведения эксперимента. Конечно, теплосъем с пузырьковым кипением более эффективен, однако для получения более низкой температуры и из соображений безопасности в качестве рабочего следует выбрать режим охлаждения турбулентным потоком воды без закипания. Случайный локальный перегрев может привести к пузырьковому кипению, но это не даст значительного повышения температуры. Также достаточно протяженное по мощности плато, соответствующее пузырьковому кипению, обеспечивает почти двукратный запас до той мощности нагрева, при которой возможен срыв теплосъема. Проведенные тепловые испытания и расчеты уверенно констатируют, что при поглощении 25 кВт протонного пучка мишенью диаметром 10 см возможно поддержание литиевого слоя в твердом состоянии при охлаждении мишени турбулентным потоком воды со скоростью порядка 10 м/с [84].

Другая проблема мишени связана с радиационным блистерингом. Поскольку литиевый слой нейтроногенерирующей мишени тонкий, протоны в нем не поглощаются, а только тормозятся до энергии, немного ниже 1,882 МэВ. Дальнейшее торможение и поглощение протонов происходит в материале подложки, на которую напылен литиевый слой. Основные поте-

ри энергии протонов обусловлены ионизацией атомов вещества, сечение которого растет с падением энергии, вследствие чего основную часть энергии протон теряет перед моментом остановки (пик Брэгга). Торможение протонов с энергиями порядка 2 МэВ происходит практически по прямой – их полный и спроецированный пробег различается не более чем на несколько процентов. Так, пробег протонов с энергией 2 МэВ в Li имеет величину 160 мкм, Be – 50, Al – 44, Ti – 30, V – 23, Fe, Cu, Mo, W – менее 20 мкм [143]. В справочнике [143] помимо графиков зависимости пробега протонов от энергии приводятся и графики спроецированного пробега – они сливаются, начиная с энергий несколько сот килоэлектронвольт в материалах легких элементов (Li, Be, C, Al и т.п.) и с энергиями порядка 1–2 МэВ в материалах тяжелых элементов (Ta, W, Au и т.п.). Метод расчета продольного распределения высокоэнергетичных ионов в веществе предложен и описан в работе [144]. Там в качестве примера приведено продольное распределение остановки 1 МэВ протонов в ^{28}Si , из которого видно, что ширина на полувысоте не превышает 10 %. Таким образом, в случае моноэнергетического пучка все протоны поглощаются практически на одной глубине, формируя область повышенной концентрации водорода.

Известно [145, 146], что при флюенсах облучения мишени 10^{14} – 10^{17} ион · см⁻² происходит агломерация захваченных атомов газа, приводящая к образованию газовых пузырьков и объемному расширению материала (вплоть до 10–15 %). При дальнейшем облучении (10^{17} – 10^{20} ион · см⁻²) достигается насыщение количества имплантированного газа, захваченного в твердом теле, и поверхностный слой может деформироваться вплоть до образования блистеров (пластиночные куполообразные вспучивания поверхностного слоя) и отслаивания чешуек из-за повышения внутреннего давления газа и боковых напряжений сжатия. Появление развитой поверхности мишени может не только приводить к усиленному испарению лития из-за уменьшения теплопроводности, но и выводить мишень из строя. В работах [145, 146] приводится критическая доза образования водородного блистеринга – 10^{18} – 10^{19} ион · см⁻², и подчеркивается, что водородный блистеринг наблюдается в основном для металлов, плохо растворяющих водород (Al, Mo, Fe, Cu, Ag, W, Pt и Au). На металлах, хорошо растворяющих водород (щелочные, щелочно-земельные, Ti, Ta, Nb, V, Ni, Pd), как правило, водородный блистеринг не наблюдается.

При токе 10 мА и диаметре мишени 10 см скорость флюенса равна $8 \cdot 10^{14}$ см⁻² · с⁻¹. Нижняя граница по водородному блистерингу величиной 10^{18} см⁻² достигается примерно за 20 мин, что меньше планируемого времени облучения, и блистеринг может существенно ограничить использование ряда материалов в качестве мишени. Поскольку экспериментальные данные о водородном блистеринге крайне скудны, а радиационное повреждение мишени зависит от многих факторов (вид и энергия ионов, материал и температура мишени, растворимость газа, кристаллографическая ориентация мишени) и может по-разному проявляться (в виде пузырей-блистеров, чешуйчатого отслаивания – флекинг, разбухания – свеллинг), то для выбора оптимального материала поглотителя пучка требовалось дополнитель-

ное исследование. В дальнейшем будем придерживаться терминологии работы [145], а именно, будем понимать блистеринг в обобщенном смысле – не только модификацию поверхности в виде собственно блистеров, пузырьков, но и отшелушивание и разбухание. Также под блистерингом будем понимать радиационный блистеринг и не рассматривать образование пузырей на поверхности в результате обработки материала в среде, содержащей газы.

Вначале оговоримся, что в работе [145] приведен график зависимости критической дозы блистерообразования от энергии ионов E – она растет почти корневым образом, а точнее, как $E^{0,4}$. Также в этой работе приведен график зависимости критической дозы блистерообразования от температуры мишени, демонстрирующий различия в порядок величины.

Помимо энергии ионов и температуры мишени, диффузия водорода в материале определяет критическую дозу или время эксплуатации мишени. Характерные значения коэффициента диффузии атомов водорода в металлах приведены в табл. 5. Видно, что диффузия водорода в таких металлах, как Fe, Ta, V и Pd, значительна, и можно надеяться на высокие значения флюенса появления блистеринга. В алюминии и меди диффузия водорода слабее, и появление блистеринга в них следует ожидать при значительно более низких флюенсах.

Явление блистеринга изучалось при облучении различных металлов (Ta, V, Pd, Fe, Cu и W) протонным пучком с энергией 100 или 200 кэВ с током порядка 1 мА, плотностью тока на уровне $1 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$ [87] и в сводном виде представлены в табл. 6. Видно, что наименее стойкими материалами являются медь и вольфрам. Наиболее стойкими оказались α -железо, ванадий и тантал. Палладий, несмотря на высокий коэффициент диффузии водорода, оказался нестойким к блистерингу.

Подобные эксперименты также проводились в Университете Намур (Бельгия). Протоны имели энергию 1,85 МэВ, наиболее адекватную для данного исследования. Однако из-за низкого тока пучка (4–7 мкА) для достижения требуемого флюенса за разумное время протонный пучок фокусировался на мишени в маленький размер – площадью от 0,01 до 0,1 мм². Выяснено, что на таких материалах, как Cu, Al и W, пузырьки появляются с флюенса $2 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-2}$. На палладии при флюенсе $6 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-2}$ блистеринга нет, но он наблюдается при $2 \cdot 10^{20} \text{ см}^{-2}$. На V, Fe и Ta блистеринг не фик-

Т а б л и ц а 5

Коэффициент диффузии атомов водорода в металлах

$T, ^\circ\text{C}$	$D, 10^{-6} \text{ см}^2 \cdot \text{с}$						Литература
	α -Fe	Ta	Cu	V	Al	Pd	
20	1	0,8	0,002	4	0,0002	3	[147]
100	–	–	0,039	–	–	–	[148]
200	–	10	–	1	1	20	[149]

П р и м е ч а н и е. Тире – нет данных.

Т а б л и ц а 6

Флюенс появления блистеров в ряде металлов при облучении протонным пучком

Материал	Флюенс появления блистеров, 10^{18} см^{-2} (в скобках приведена выходная температура воды, охлаждающей мишень, °С)	
	при энергии 100 кэВ	при энергии 200 кэВ
Cu	0,4 (24) 0,9 (95)	1,42 (22) 10 (95)
W	2–4 (95)	–
Pd	8,5 (95)	–
Ta	> 230 (20)*	> 58 (28)*
V	> 120 (22)*	>
α -Fe	240 (94)	205 (29) 210 (93)

П р и м е ч а н и е. Тире – нет данных. * Блистеринг не наблюдается до указанных значений флюенса, реализованных в эксперименте.

сировался при достижении флюенсов $6 \cdot 10^{19}$, 10^{21} и $1,6 \cdot 10^{21} \text{ см}^{-2}$ соответственно. В работе [149] утверждается, что появление блистеров на поверхности меди при облучении протонами с энергией 325 кэВ начинается с флюенса $5,2 \cdot 10^{18} \text{ см}^{-2}$. Авторами [150] отмечено, что при облучении 1,76 МэВ протонами танталового слоя толщиной 0,13 мм на медной подложке блистеринг не наблюдался при флюенсе 10^{19} см^{-2} .

Оценим критическую дозу блистерообразования при облучении различных материалов протонами с энергией 2 МэВ. Начнем с меди. В табл. 7 суммированы критические дозы образования блистеров при разных энергиях протонов. Из результатов, полученных в ИЯФ СО РАН, при энергиях 100 и 200 кэВ взяты те, которые соответствуют более высокой температуре мишени – наиболее близкой к планируемому режиму эксплуатации мишени. В последней строке таблицы приведена оценка критической дозы при энергии протонов 2 МэВ в предположении зависимости флюенса от энергии как $E^{0,4}$. Хотя разброс в оценке критической дозы образования водородного блистеринга в меди при облучении 2 МэВ протонами большой, сама критическая доза все-таки на порядок больше того минимального значения, которое приводилось в работе [145]. С некоторой степенью достоверности можно считать, что критическая доза блистерообразования в меди

Т а б л и ц а 7

Критический флюенс блистерообразования в меди

Параметр	Литература				
	[84]	[87]	[87]	[149]	Университет Намур
Энергия, кэВ	50	100	200	325	1850
Доза, 10^{18} см^{-2}	От 0,1 до 10	0,9	10	5,2	20
Оценка дозы при 2 МэВ, 10^{18} см^{-2}	От 0,4 до 40	3	25	10	20

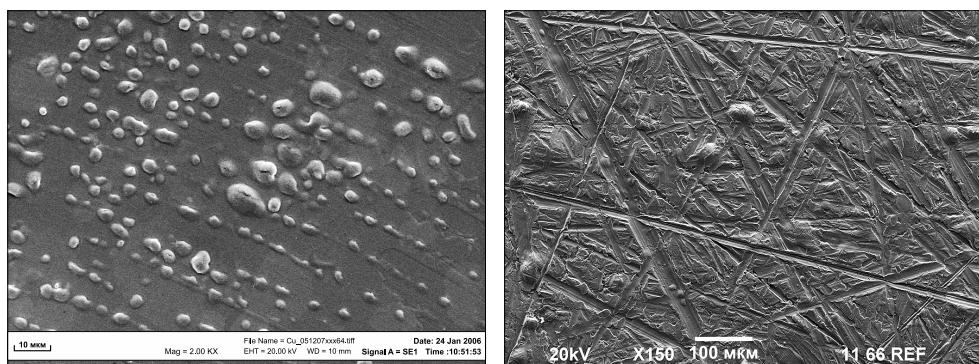


Рис. 65. Фотографии поверхностей медной подложки при их облучении протонами с энергией 190 кэВ флюенсом $11 \cdot 10^{18} \text{ см}^{-2}$ [87] (а) и протонами с энергией 2 МэВ флюенсом $17 \cdot 10^{18} \text{ см}^{-2}$ (б). Фотографии сделаны на электронном микроскопе Jeol JCM-5700

при облучении 2 МэВ протонами имеет величину $2 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-2}$. В марте 2016 г. продолжительное облучение мишени протонами с энергией 2 МэВ для генерации нейтронов привело к появлению блистеров на поверхности медной подложки мишени – флюенс составил $1,7 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-2}$ [151], что хорошо согласуется с оценкой и экспериментальным результатом, полученным в Университете Намур. На рис. 65 представлены фотографии поверхностей мишени, облученных протонами с энергией 190 кэВ и 2 МэВ.

Аналогичным образом получено, что критическая доза блистерообразования при облучении 2 МэВ протонами в алюминии и вольфраме имеет такую же величину, что и в меди, – $1,7 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-2}$, в палладии – $6 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-2}$. На V, Fe и Ta стоит ожидать отсутствия блистеринга до флюенса $5 \cdot 10^{20} \text{ см}^{-2}$. Подводя итог, приведем в табл. 8 время, через которое на поверхности мишени диаметром 10 см с характерной температурой около 150°C должны появиться блистеры при ее облучении протонным пучком с энергией 2 МэВ и током 10 мА. Видно, что для всех материалов время появления блистеров больше планируемого времени терапии (1 ч). Следовательно, в качестве материала подложки с точки зрения радиационного блистеринга можно использовать практически любой материал. Однако следует сказать, что

Т а б л и ц а 8

Оценка времени стойкости мишени из различных материалов к радиационному блистерингу при их облучении протонным пучком с энергией 2 МэВ и током 10 мА, диаметре мишени 10 см и температуре мишени около 150°C

Материал подложки мишени	Время появления блистеров, ч
Cu, Al, W	6
Pd	20
V, Ta, α -Fe	>200

медную подложку в условиях онкологической клиники придется менять после каждого пациента, или, в лучшем случае, каждый день, подложку же из ванадия, тантала или чистого α -железа – раз в месяц или в несколько месяцев.

Таким образом, радиационный блистеринг ограничивает время эксплуатации подложки мишени, но не является критическим. При проведении терапии возможно использование как медной подложки, простой в изготовлении и обладающей лучшей теплопроводностью для обеспечения эффективного теплосъема, так и подложки из V, Ta или α -Fe, требующей значительно более редкой смены. Стоит отметить один аспект, который может быть важен для практической медицины. В случае использования подложек, стойких к радиационному блистерингу, будет происходить последовательное накопление радиоактивного изотопа бериллия-7. Каждый пациент, за исключением первого, будет получать дополнительную дозу от радиоактивного изотопа бериллия-7, образовавшегося при облучении предыдущих пациентов. Хотя эта нежелательная доза маленькая, но она есть. Ее можно исключить, используя для каждого пациента новую медную подложку со свежим напыленным литиевым слоем.

Важным процессом, который следует учитывать при разработке мишени, является γ -излучение. Неупругое рассеяние протонов на ядрах лития характеризуется сечением 40–120 мб, определяемым резонансами при энергии 1,05, 2,05 и 2,25 МэВ, и приводит к значительному потоку γ -квантов энергией 0,478 МэВ, сравнимому с потоком нейтронов [152]. В табл. 9 представлена зависимость выхода γ -квантов от энергии протонов для толстой литиевой мишени, в которой протон полностью останавливается, и для тонкой, в которой протон тормозится только до 1,882 МэВ – энергии порога реакции генерации нейтронов. Видно, что использование тонкой мишени позволяет уменьшить нежелательный поток γ -квантов.

При использовании тонкой литиевой мишени поглощение протонов должно осуществляться в веществе, в котором реакции (p,γ) , $(p,p/\gamma)$, $(p,n\gamma)$ и $(p,\alpha\gamma)$ не приводят к заметному выходу γ -квантов [153]. Для определения конструкционного материала подложки нейтроногенерирующей мишени, обеспечивающего минимальный выход сопутствующего γ -излучения, экспериментально изучено излучение при поглощении 2 МэВ протонов в различных материалах. Вместо нейтроногенерирующей мишени был установлен специально изготовленный вакуумный объем (труба из нержавеющей

Т а б л и ц а 9

Зависимость выхода γ -квантов от энергии протонов и толщины лития

Энергия протонов, МэВ	Выход γ -квантов для протонного пучка с током 10 мА, с ⁻¹	
	Толстая мишень	Тонкая мишень
2,5	$3,5 \cdot 10^{12}$	$2,2 \cdot 10^{12}$
1,915	$1,4 \cdot 10^{12}$	$1,4 \cdot 10^{11}$
1,77	$6,3 \cdot 10^{11}$ [153]	

стали с внутренним диаметром 100 мм, толщиной стенки 2 мм, дном из медного диска толщиной 16 мм, охлаждаемого водой) и патрубков с кварцевым стеклом для наблюдения за образцом. На дно вакуумного объема помещали различные материалы, изготовленные преимущественно в виде тонких дисков диаметром 95 мм, и с помощью магнитной развертки равномерно облучали протонным пучком с энергией 2 МэВ и током до 500 мкА. За состоянием поверхности образца и, в ряде случаев, за равномерностью развертки пучка по образцу по его нагреву наблюдали с помощью веб-камеры. Сферической ионизационной камерой на расстоянии 25 см от центра образца измеряли мощность поглощенной дозы электромагнитного излучения, а дозиметром-радиометром ДКС-96 с блоком детектирования БДМН-96 на расстоянии 50 см – мощность дозы нейтронного излучения. Поскольку в показаниях ионизационной камеры вносило вклад тормозное излучение от ускорителя, то для определения этой составляющей использовали показания другой ионизационной камеры, расположенной на удалении от облучаемых образцов и регистрирующей излучение только от ускорителя. Определено, что мощность дозы линейно увеличивается с ростом тока. Линейная аппроксимация данных методом наименьших квадратов дает величину мощности дозы излучения на единицу тока для всех материалов (табл. 10).

Отдельно обратим внимание на значительную мощность излучения из кристаллов фторида бария и фторида лития. Измерения мощности дозы для исключения ошибки были продублированы γ -детектором LB6500-3Н-10 (Berthold Tech.). Данные кристаллы подвергались облучению протонным пучком не потому, что рассматривались в качестве конструктивных материалов мишени, а для экспериментальной проверки возможности генерации мощного потока позитронов [154]. Известно, что при взаимодействии протона с фтором образуется ядро ^{20}Ne , которое распадается на

Т а б л и ц а 10

Мощность поглощенной дозы γ -излучения при облучении материалов протонами энергией 2 МэВ

Материал	Мощность дозы, мкЗв/(ч · м ² · мА)	Точность определения мощности дозы, %
Литий (Li, 50 мкм)	750	5
Графит (С)	25	10
Фторид лития (LiF)	20 000	20
Фторид бария (BaF ₂)	6500	20
Алюминий (Al)	150	5
Кремний (Si)	23	2
Титан (Ti)	230	8
Ванадий (V)	270	4
Нержавеющая сталь (Fe, 12Х18Н10Т)	70	10
Медь (Cu)	90	5
Молибден (Mo)	< 6	
Тантал (Ta)	< 6	

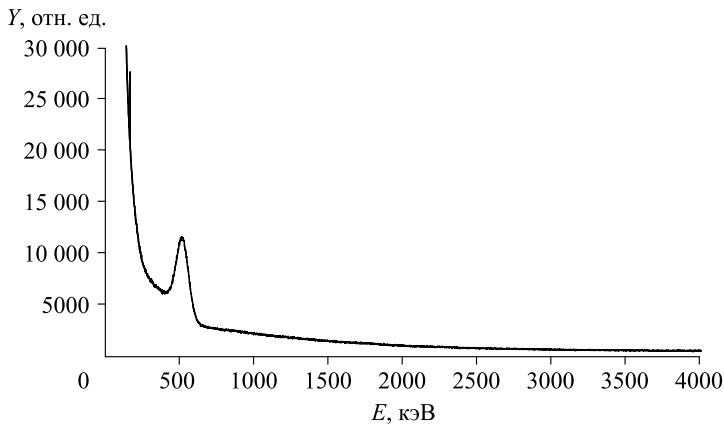


Рис. 66. γ -Излучения при облучении фторида бария протонным пучком с энергией 2 МэВ

α -частицу и ядро ^{16}O в возбужденном состоянии с энергией возбуждения 6,05 МэВ. Возбуждение снимается эмиссией электрон-позитронной пары. Данная реакция может быть записана как $^{19}\text{F}(p, \alpha e^+ e^-)^{16}\text{O}$; ее сечение достигает величины 0,2 б при энергии протонов 2 МэВ. На рис. 66 представлен спектр γ -излучения при поглощении 2 МэВ протонов во фториде бария, измеренный ВГО γ -спектрометром (сцинтиллятор диаметром 80 мм, высотой 100 мм), расположенным под вакуумным объемом – в нем отчетливо видны γ -кванты с энергией 511 кэВ, обусловленные аннигиляцией генерируемых позитронов. Данное свойство генерации мощного потока γ -квантов может быть использовано для диагностики тока или профиля тока протонного пучка, например, путем измерения мощности дозы γ -излучения при введении в пучок образца со фтором.

На рис. 67 приведены спектры γ -излучения при поглощении протонов с энергией 2 МэВ в конструкционных материалах, измеренные ВГО γ -спектрометром. Поглощение протонов в литии приводит к генерации монохроматического потока γ -квантов с энергией 478 кэВ (экспериментальные результаты приведены в работе [114]). На рис. 67 видно, что молибден и тантал практически полностью лишены γ -излучения.

Заметная остаточная активность обнаружена на графите, титане и фториде лития. Определено, что активация графита обусловлена процессом $^{12}\text{C}(p)^{13}\text{N} \rightarrow \beta^+ (10 \text{ мин}) \rightarrow ^{13}\text{C}$, активация титана – поглощением протонов изотопами ^{46}Ti и ^{47}Ti с последующим β^+ -распадом ядер ^{47}V , ^{48}V и электронным захватом ^{48}V [13], активация фторида лития – наработкой радиоактивного изотопа ^7Be в результате реакции $^7\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$. Активация титана протонным пучком может быть также использована в диагностических целях для измерения перенесенного пучком заряда.

Обнаружено, что облучение протонным пучком с энергией 2 МэВ нержавеющей стали, титана и ванадия приводит к выходу нейтронов. Мощ-

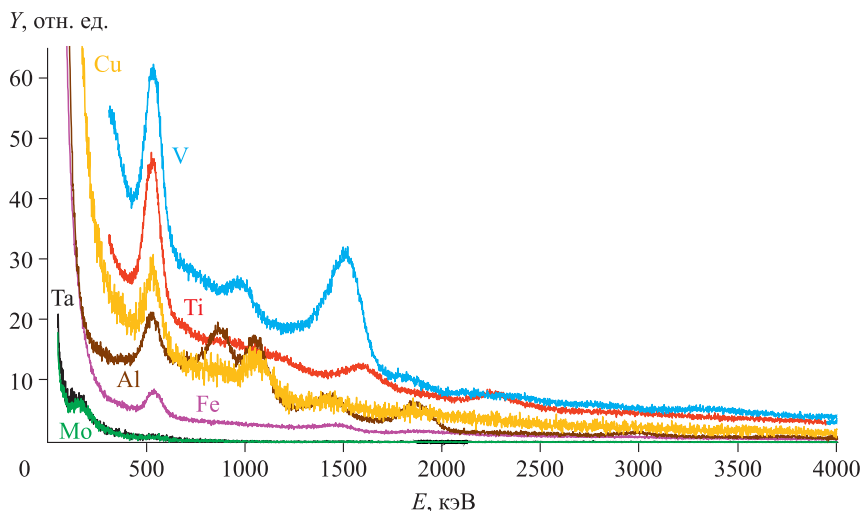


Рис. 67. Спектры γ -излучения материалов, облучаемых протонным пучком с энергией 2 МэВ. V – ванадий; Ti – титан; Cu – медь; Al – алюминий; Fe – нержавеющая сталь; Ta – тантал; Mo – молибден

ность поглощенной дозы измерена дозиметром-радиометром ДКС-96. Для ванадия она составила величину 7000 мкЗв/(ч · м² · мА), для нержавеющей стали – в 25 раз меньше. Генерация нейтронов подтверждается присутствием характерного сигнала детектора с литийсодержащим сцинтиллятором GS20 диаметром 18 мм, толщиной 4 мм (The Saint-Gobain Crystals, США), обусловленного реакцией ${}^6\text{Li} + n \rightarrow {}^3\text{H} + \alpha + 4,785 \text{ МэВ}$. На рис. 68 пред-

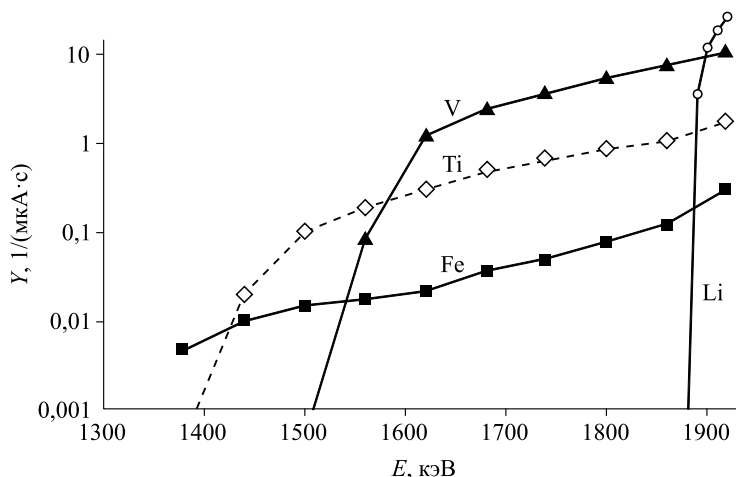


Рис. 68. Зависимость скорости счета детектора в области нейтронного пика от энергии протонов при их поглощении в ванадии (V), титане (Ti), нержавеющей стали (Fe) и фториде лития (Li)

ставлена зависимость скорости счета детектора в области нейтронного пика от энергии протонов. Эти данные позволили определить, что генерация нейтронов из нержавеющей стали получена реакцией $^{55}\text{Mn}(p,n)^{55}\text{Fe}$ (порог реакции 1,034 МэВ) из-за присутствия марганца в виде примеси, из титана – $^{49}\text{Ti}(p,n)^{49}\text{V}$ (порог реакции 1,43 МэВ) и из ванадия – $^{51}\text{V}(p,n)^{51}\text{Cr}$ (порог реакции 1,562 МэВ). Поскольку порог данных реакций существенно ниже порога реакции $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$, энергия генерируемых нейтронов выше энергии нейтронов, испускаемых из лития. По этой причине применение данных конструкционных материалов – нержавеющей стали, титана и ванадия – в качестве подложки нейтроногенерирующей мишени нежелательно. Дело в том, что система формирования пучка эпитепловых нейтронов оптимизирована на замедление нейтронов из реакции $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ и не может обеспечить должного замедления быстрых нейтронов. Как следствие, при проведении терапии появится дополнительная нежелательная доза от быстрых нейтронов.

Итак, в ходе проведенных исследований выяснено, что поглощение протонов с энергией 2 МэВ в молибдене или тантале сопровождается минимальным уровнем мощности дозы рентгеновского и γ -излучения и не приводит к генерации быстрых нейтронов и остаточной активности. Ранее определено, что тантал, ванадий и α -железо обладают максимальной стойкостью к радиационным повреждениям (блистерингу) при поглощении в них протонов с энергией 2 МэВ при температуре материала порядка 150 °С. Таким образом, установлено, что оптимальным материалом подложки литиевой нейтроногенерирующей мишени для БНЗТ, обеспечивающим минимальный поток нежелательного излучения и максимальную стойкость к радиационным повреждениям, является тантал [155].

Для напыления лития на подложку мишени разработана и изготовлена система напыления (рис. 69). При ее изготовлении был использован промышленно производимый шибер. На тарелку шибера 2 помещен нагреватель 3, а под тарелку установлен испаритель с круговой щелью 5, в который закладывается литиевый контейнер 4. Перед напылением тарелка шибера выезжает в протонопровод и сдвигается в направлении к мишени на 5 мм, используя механизм уплотнения шибера. В результате такого сдвига тарелка упирается в сильфон 7, что ограничивает объем напыления. Затем включается нагреватель, и пары лития распространяются через круговую щель 5. Поскольку сильфон теплоизолирован и в процессе напыления нагревается, то напыления на сильфон не происходит, напыляется только подложка мишени 6, которая охлаждается водой.

Обработка напыления литиевого слоя на мишень проведена на специально созданном экспериментальном вакуумном стенде. Перед напылением в нагреватель закладывались литиевые контейнеры [156], представляющие собой тонкостенные полые замкнутые алюминиевые корпуса, заполненные чистым литием. Процедура изготовления литиевого контейнера следующая. Собственно литий в чистом виде в достаточном объеме хранится внутри специально изготовленного сильфона, помещенного в проч-

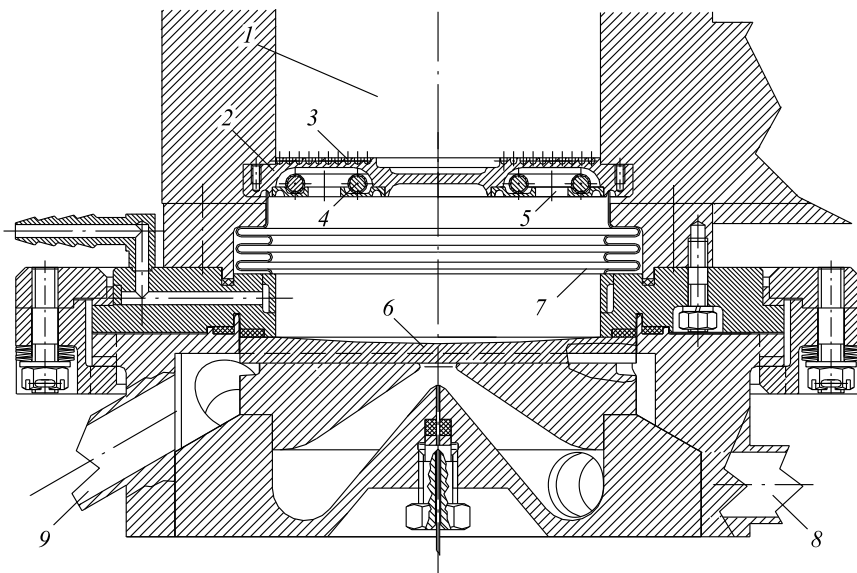


Рис. 69. Нейтроногенерирующая мишень с системой напыления лития: 1 – протонопровод, 2 – тарелка шибера, 3 – нагреватель, установленный на тарелку шибера, 4 – контейнер с литием, 5 – круговое отверстие для выхода паров лития, 6 – приемник пучка, на который напыляется литиевый слой, 7 – сильфон, 8 и 9 – ввод и вывод воды для охлаждения

ный корпус. Объем между сильфоном и корпусом заполнен маслом. С помощью плунжерного насоса давление масла поднимается, происходит сжатие сильфона, и литий, продавливая пробку, выходит наружу через фильеру в виде проволоки диаметром 4 мм. Литиевая проволока разрезается на части и плотно оборачивается в тонкую алюминиевую фольгу. Алюминиевая фольга предотвращает взаимодействие лития с воздухом и позволяет отказаться от необходимости работать в инертной среде для закладки лития в нагреватель.

После заложения в тарелку шибера контейнера с литием и откачки до вакуума 10^{-5} Торр включается нагреватель. Выяснено, что для испарения лития не требуется нагревать контейнер до температуры плавления алюминия $660\text{ }^{\circ}\text{C}$ – достаточно нагревать до, например, $460\text{ }^{\circ}\text{C}$. Вероятнее всего, при нагревании литий вступает во взаимодействие с алюминием, и этот сплав плавится при меньшей температуре. Поскольку при этой температуре давление паров алюминия порядка 10^{-12} Торр, а лития – 10^{-3} Торр, то испаряется только литий. Пары лития вылетают через круговое отверстие диаметром 7 см, шириной 0,6 см, вырезанное внизу под тарелкой шибера (см. рис. 69, 5), и осаждаются на охлаждаемую подложку мишени.

Для измерения радиального распределения толщины напыленного литиевого слоя предложена новая методика. Ее необходимость связана с тем, что, во-первых, литий очень активный металл, моментально образующий

соединения при помещении его в воздушную среду, а во-вторых, многие стандартные методики измерения в вакууме не применимы, поскольку в непосредственной близости от охлаждаемой мишени находится испаритель с высокой температурой. Так, невозможно использовать метод определения массы напыленного на пьезокерамику лития по изменению собственной частоты колебаний керамики, поскольку процесс напыления на керамику существенно отличается от напыления на охлаждаемую медную подложку вследствие разных температур.

Суть предлагаемого метода состоит в измерении электрической проводимости дистиллированной воды, в которой растворяют слои лития, напыленные на тонкие «свидетели» из того же материала, что и мишень, и находящиеся в хорошем тепловом контакте с мишенью в процессе напыления. Очевидное преимущество этого метода состоит в том, что электрическая проводимость воды зависит только от массы растворенного лития и не зависит от того, является литий чистым или входит в состав какого-либо соединения (гидрида, нитрида или оксида лития). Измерения проведены на промышленно производимом оборудовании – иономере-кондуктометре Анион-410.

Для определения толщины литиевого слоя на охлаждаемую мишень диаметром 10 см в два ряда (крестом) были выложены тонкие медные пластинки-«свидетели» площадью 1 см², которые через индий-галлиевое соединение имели хороший тепловой контакт с мишенью. Следует заметить, что если «свидетеля» просто положить на поверхность, то напыляется значительно более тонкий слой, что связано с большей температурой «свидетеля». После напыления рабочий объем заполняется воздухом. Мишень, на которую напылен литий, снимается, и «свидетели» помещаются в воду. По проводимости воды измеряется количество лития, напыленного на «свидетеля». Определено, что измеренное распределение толщины литиевого слоя хорошо согласуется с простым расчетом бесстолкновительного разлета паров лития из кругового отверстия. Измеренные данной методикой значения толщины лития с хорошей точностью совпали с результатами прямых измерений микрометром, следовательно, плотность напыленного литиевого слоя соответствует плотности кристаллического лития 0,54 г/см³ [157].

Ранее на ускорителе в Бирмингеме обнаружено уменьшение выхода нейтронов на 10 % через 3 ч работы при сбросе протонного пучка (2,8 МэВ, 1 мА) на литиевую мишень толщиной 1 мм и диаметром 40 мм [158]. Предполагалось, что возможной причиной этого может быть изменение состава литиевого слоя в результате его взаимодействия с остаточным газом, поскольку выход нейтронов, например, из нитрида лития в 1,66 раза меньше, чем из чистого лития. Для проверки этой гипотезы методом масс-спектрометрии вторичных ионов измеряли распределение элементного состава по толщине литиевых слоев, экспонированных в различных вакуумных условиях. Для переноса напыленных образцов от установки напыления до масс-спектрометра вторичных ионов MIQ-256 (CAMECA-RIBER, Франция) было разработано специальное устройство с поддувом аргона для предотвраще-

ния взаимодействия лития с атмосферным воздухом. Результаты исследования позволили определить, что наблюдаемое в эксперименте на ускорителе в Бирмингеме уменьшение выхода нейтронов не связано со взаимодействием лития с остаточным газом. В итоге методом масс-спектрометрии вторичных ионов установлено, что чистота литиевого слоя и его стойкость к остаточному газу достаточны для эффективной генерации нейтронов [159].

Одна из проблем, требующих решения, связана с активацией мишени в результате реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$. При этом генерация нейтронов сопровождается накоплением радиоактивного изотопа ${}^7\text{Be}$ внутри литиевого слоя. Эффективный теплосъем [843] позволяет поддерживать литиевый слой в твердом состоянии (ниже температуры плавления лития) при его нагреве мощным протонным пучком. Тем самым обеспечивалось удержание радионуклида внутри литиевого слоя и его нераспространение по всей установке. После достижения некоторой величины активности, препятствующей проведению экспериментов или терапии, либо при достижении предельного времени эксплуатации мишени под радиационным воздействием протонного пучка предполагается снятие мишени и перемещение части мишени, а именно, приемника пучка с литиевым слоем (см. рис. 69, б), в защитный контейнер для дезактивации. Такая процедура представляется оптимальной, поскольку, с одной стороны, период полураспада ${}^7\text{Be}$ (53,3 сут) не слишком велик для реализации простой возможности дезактивации мишени в контейнере естественным путем, с другой стороны, он достаточно велик для проведения превентивных кратковременных операций по снятию мишени с установки и помещению ее в контейнер.

Для генерации нейтронов рассматривались два режима: стандартный – при энергии протонного пучка 2,5 МэВ, и припороговый – при 1,915 МэВ. В первом случае выход нейтронов равен $8,9 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$ при токе протонов 10 мА, во втором – почти в 30 раз меньше [58]. С точки зрения активации мишени худшим является режим генерации при энергии 2,5 МэВ, который и рассмотрим. С каждым нейтроном связано образование ядра ${}^7\text{Be}$, превращающегося с периодом полураспада 53,3 сут в стабильное ядро ${}^7\text{Li}$. В 10,3 % случаев распад сопровождается испусканием фотона с энергией 0,4776 МэВ [160]. Для оценки активации мишени будем полагать, что источник генерирует нейтроны не круглосуточно, а только 1/10 времени, что представляется достаточно реалистичным и даже вряд ли достижимым. Нарботка бериллия происходит с характерным временем 77 дней, и примерно через год активность ${}^7\text{Be}$ выходит на стационарное значение $8,9 \cdot 10^{11}$ Бк, численно равное скорости генерации нейтронов при среднем токе 1 мА. При такой активности из мишени в секунду будут испускаться $9,2 \cdot 10^{10}$ фотонов с энергией 0,4776 МэВ.

Расчет керма-постоянной ${}^7\text{Be}$ (по воздушной керме) в соответствии со справочником [161] дает значение $1,86 \cdot 10^{-18} \text{ Гр} \cdot \text{м}^2/(\text{с} \cdot \text{Бк})$. Значение насыщения керма-эквивалента ${}^7\text{Be}$, достигаемое через год, составит $6 \cdot 10^3$ (мкГр $\cdot \text{м}^2$)/ч. На расстоянии 2 м от точечного источника такой активности, не окруженного никакими материалами, мощность кермы составит $1,5 \cdot 10^3$ мкГр/ч.

В помещениях временного нахождения персонала проектная мощность эквивалентной дозы для стандартных условий в соответствии с ОСПОРБ-99 [162] составляет 12 мкЗв/ч. Пренебрегая небольшим для нашего случая различием соответствующих численных значений мощностей эквивалентной дозы и воздушной кермы, можно видеть, что требуется ослабление по керме примерно в 125 раз. В соответствии с данными универсальных таблиц Машковича и Кудрявцевой [161, табл. 5.41, 5.43] такое ослабление для точечного изотропного источника и бесконечной геометрии среды может быть обеспечено защитой из свинца слоем 3 см либо бетона толщиной 40 см.

Контейнер для выдержки и временного хранения активированных мишеней предложено изготовить в виде погруженного в грунт длинного стального стакана внешним диаметром 219 мм и высотой 2 м, на дно которого (толщина днища 10 мм) будут помещаться активированные мишени. Сверху стакан закрывается крышкой, представляющей собой сэндвич из стального диска толщиной 10 мм и диаметром 280 мм (на 60 мм больше внешнего диаметра трубы) и смонтированного на нем более толстого диска из свинца, окончательную толщину которого следует принять после проведения дополнительных расчетов. Конструкция крышки должна предусматривать возможность герметизации для исключения попадания влаги и для напуска тяжелого инертного газа, если необходимо.

Особенностью предложенной конфигурации контейнера является то, что на защитную крышку снизу, помимо прямого потока фотонов с энергией 0,4776 МэВ из мишеней, попадает значительное количество излучения, рассеянного стальной стенкой трубы контейнера и прилегающим грунтом; кроме того, выходящий из поверхности пола в ближайшей окрестности периметра защитной крышки поток многократно рассеянного грунтом излучения также может оказывать существенное влияние на формирование поля излучения над контейнером. В этой ситуации результаты приведенных выше простых предварительных оценок защитных требований, полученные с использованием универсальных таблиц Машковича и Кудрявцевой [161], выглядят недостаточными. Для адекватного учета геометрических особенностей предложенного варианта контейнера моделировали перенос γ -излучения методом Монте-Карло по программе ПРИЗМА [163]. Был рассчитан радиальный ход мощности дозы над контейнером на высоте 0,5 м от поверхности пола для четырех значений толщины диска: 30, 40, 50 и 60 мм [164]. Определено, что крышка контейнера со свинцовым диском толщиной 50 мм позволит удерживать мощность дозы на уровне не выше 2 мкЗв/ч, что допустимо. На основании проведенных расчетов разработали и согласовали технический проект контейнера для выдержки и временного хранения активированных мишеней. В нижнем помещении бункера, в котором располагается ускорительный источник нейтронов, в бетонном полу сделали отверстие, а затем в грунте пробурили углубление, в которое вставили трубу с приваренным днищем. Свободное пространство вокруг трубы затампонировали грунтом, сверху забетонировали. Трубу установили с небольшим возвышением над поверхностью пола и закрыли крышкой. Была

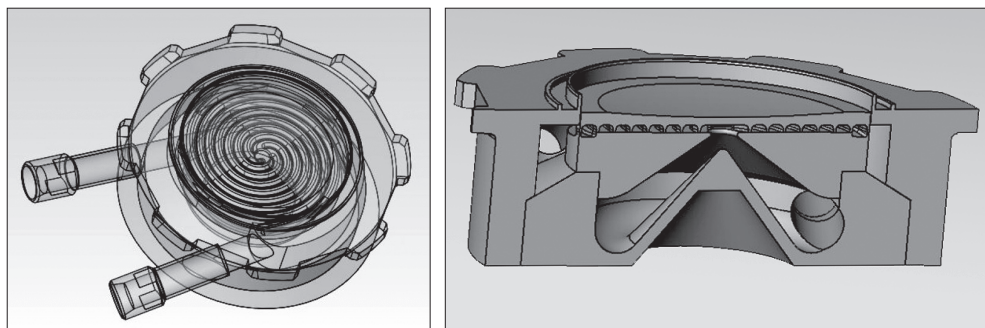


Рис. 70. Изометрический вид мишенного узла с приемником пучка

вмонтирована система предупреждения об открытии крышки и установлено ограждение. В итоге создание такого заглубленного защитного контейнера для выдержки и временного хранения активированных мишеней позволяло решить проблему активации мишени и осуществить длительную генерацию нейтронов [164].

В результате проведенных исследований изготовлена нейтроногенерирующая мишень [84, 165]. Поскольку она совмещена с системой напыления лития, то чертеж ее общего вида был представлен на рис. 69, а ее изометрический вид – на рис 70. Важным элементом мишени является приемник пучка, изготовленный из меди в виде диска диаметром 122 мм, максимальной толщиной 8 мм (протонный пучок облучает поверхность диаметром 100 мм), на который напыляется тонкий литиевый слой. Со стороны протонного пучка сделано сферическое углубление 2 мм, радиусом 626 мм для предотвращения деформации под влиянием давления охлаждающей воды. С обратной стороны предусмотрены четыре канала спиралевидной формы глубиной 3 мм, шириной 6 мм. Приемник пучка плотно прижимается к корпусу мишени. Охлаждающая вода тангенциально вводится во внутреннюю полость корпуса мишени, раскручивается, как в циклоне, через отверстие в центре направляется в каналы приемника пучка и далее по двухзаходным спиралевидным каналам вытекает наружу. При давлении дистиллированной воды на входе 2 атм в каналах приемника пучка реализуется турбулентное течение воды (число Рейнольдса $4 \cdot 10^4$) со скоростью 10 м/с, обеспечивая требуемый теплосъем и поддерживая литиевый слой в твердом состоянии вплоть до мощности нагрева 25 кВт. Расход воды в этом случае имеет величину $3,5 \text{ м}^3/\text{ч}$, и вода нагревается на $8 \text{ }^\circ\text{C}$.

Мишеный узел изготовлен из нержавеющей стали и крепится к установке посредством байонетного разъема (рис. 71). Байонетный разъем позволяет быстро снимать мишеный узел и, перевернув его, высвобождать приемник пучка с литиевым слоем. Простота и быстрота высвобождения подложки необходимы для минимизации дозы, получаемой персоналом при снятии активированного бериллием-7 приемника пучка после генерации нейтронов и помещения его в закрытый заглубленный контейнер для выдержки и временного хранения.



Рис 71. Фотография мишенного узла с приемником пучка

Результаты, полученные при разработке нейтроногенерирующей мишени, использованы в целом ряде проектов при изготовлении мишеней. На циклотронном источнике нейтронов в KURRI (Осака, Япония) приемник пучка в точности копирует разработанный [69, рис. 3].

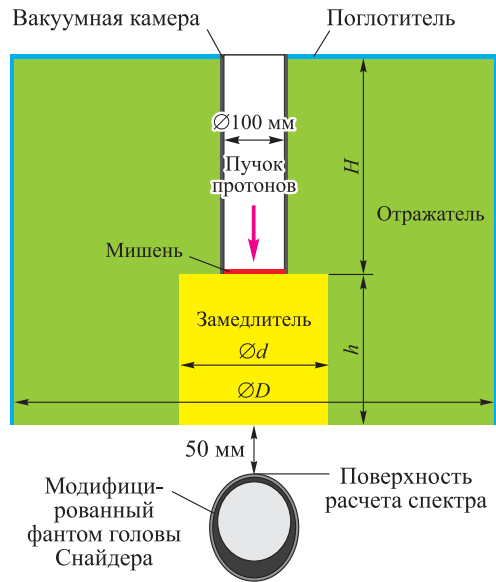
В американском проекте линака мишень модифицирована в конус [166], в первоначальном проекте компании ИВА – в две наклоненные пластины [85], в корейском проекте – в одну наклоненную [167]; все без существенного изменения параметров.

СИСТЕМА ФОРМИРОВАНИЯ ПУЧКА НЕЙТРОНОВ

Несмотря на то что использование реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ позволяет генерировать нейтроны с наиболее мягким спектром из возможных, но для БНЗТ требуется их замедление – «идеальными» считаются нейтроны с энергиями в районе 10 кэВ [59, 168]. Для формирования терапевтического пучка нейтронов применяют систему формирования пучка (СФП), включающую в себя замедлитель, отражатель, поглотитель и в ряде случаев фильтр. В течение последних 10 лет, когда стала очевидной возможность изготовления литевой мишени, СФП для реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ с протонным пучком энергией 2,5–2,8 МэВ была оптимизирована целым рядом исследовательских групп [169–176]. В это же время произошла стандартизация проведения расчетов для их сравнения. В качестве фантома, в котором рассчитывается перенос нейтронов и γ -излучения и вычисляется распределение доз, практически всеми стал применяться модифицированный фантом головы Снайдера [177] – три вложенных друг в друга эллипсоида с разными составами элементов, максимально приближенными к составам кожи, кости и мозга. В расчетах используют значения относительной биологической эффективности (ОБЭ) из работы [42] (для тканей мозга ОБЭ фотонов равна 1,0, нейтронов – 3,2) и составной биологической эффективности (СБЭ) – 1,35. Для опухоли ОБЭ полагается такой же, в то время как СБЭ – 3,8. На рис. 72 приведена СФП источника ИЯФ СО РАН, подобная многим другим.

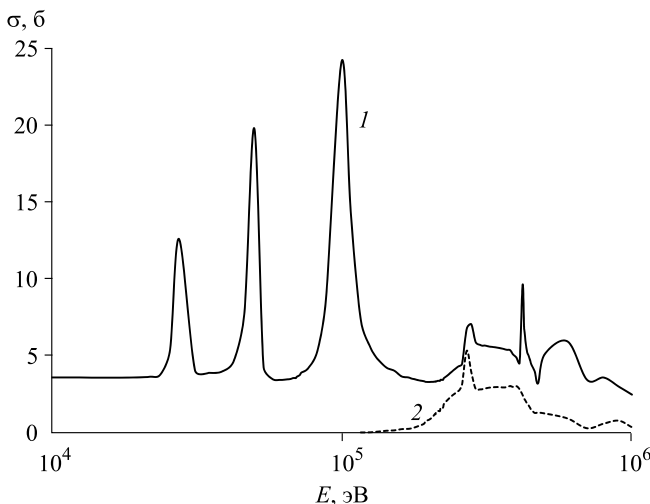
При расчетах доз принимают во внимание следующие процессы. Во-первых, поглощение нейтронов бором, в результате которого выделяется энергия 2,79 МэВ, которая в 6,1 % случаев распределяется только между ядрами лития и α -частицей, в 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает γ -квант энергией 0,48 МэВ. Во-вторых, захват нейтронов ядрами водорода, приводящий к образованию дейтерия и к испусканию γ -кванта энергией 2,2 МэВ. В-третьих, появление протонов отдачи как от взаимодействия нейтронов, преимущественно быстрых, с яд-

Рис. 72. Геометрия системы формирования пучка и расположение модифицированного фантома головы Снайдера



рами вещества, преимущественно водородом, так и от поглощения нейтронов ядрами азота с выделением энергии 580 кэВ. Достаточно часто учитывается поток γ -квантов от мишени. Практически всегда пренебрегается дозой от поглощения нейтронов хлором ввиду ее малости. Таким образом, выделяют и приводят следующие компоненты доз: так называемая «борная» – от α -частицы и иона лития; доза быстрых нейтронов (от протонов отдачи при упругом рассеянии нейтронов); доза от поглощения нейтронов азотом (также в результате появления протонов отдачи) и доза γ -квантов – от всех γ -квантов, включая те, которые появляются при поглощении нейтронов бором и водородом, а также те, которые вылетают из мишени, системы формирования пучка и других конструкций.

Считается, что замедлитель следует делать из материала с наибольшей концентрацией фтора, поскольку фактически только он имеет заметное сечение неупругого рассеяния нейтронов в области энергий ниже 1 МэВ, что обеспечивает быстрое торможение нейтронов до энергий порядка 100 кэВ (рис. 73). Конечно, водородосодержащий замедлитель также эффективно



уменьшает энергию нейтронов, но формируемый спектр нейтронов слишком смещен в область тепловых энергий – с его помощью не удастся сформировать идеальный узкий спектр с энергиями от 1 до 30 кэВ. Замедлитель должен не только обеспечивать за-

Рис. 73. Зависимость сечения упругого (1) и неупругого (2) рассеяния нейтронов на фторе от энергии нейтронов (база данных ENDF/B-VII.1)

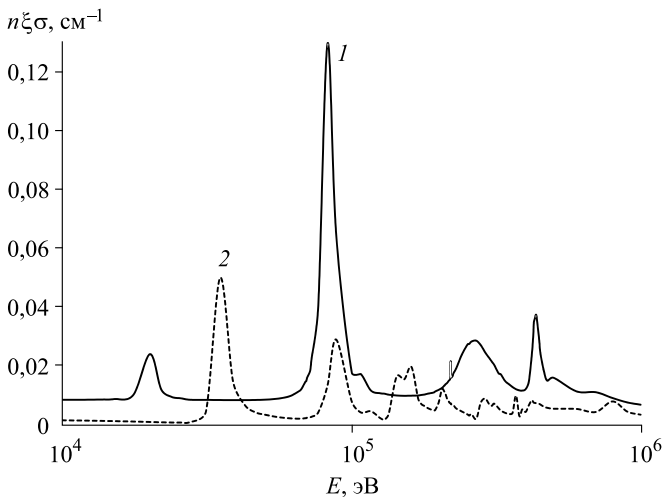
Таблица 11

Плотность фторидов и фтора в них

Компонент	Плотность, г · см ⁻³	Концентрация ядер фтора, 10 ²² см ⁻³
Фторид магния MgF ₂	3,177	6,14
Фторид алюминия AlF ₃	2,88	6,19
Фторид лития LiF	2,639	6,13
Фторид кальция CaF ₂	3,18	4,90
Фторопласт C ₂ F ₄	2,2	5,29

медление нейтронов до требуемых энергий, но и осуществлять это на минимальной толщине с тем, чтобы минимизировать потери в плотности потока нейтронов. В табл. 11 приведены данные о плотности фторидов и концентрации ядер фтора в них. Видно, что концентрация фтора во фторидах магния, алюминия и лития максимальна и практически одинакова. Концентрация фтора во фториде кальция и фторопласте заметно меньше, и потому эти материалы не стоит использовать в замедлителе. Из оставшихся фторидов фторид лития рассматривают только в качестве тонкого фильтра на выходе СФП для поглощения тепловых нейтронов в результате реакции ${}^6\text{Li}(n,\alpha){}^3\text{H}$ (сечение поглощения теплового нейтрона 940 б).

Таким образом, обычно в качестве замедлителя рассматривают фторид алюминия или фторид магния. Рассмотрим в деталях упругое рассеяние нейтронов на магнии и алюминии. Поскольку массовые числа ядер магния и алюминия близки, то и близки значения средних логарифмических потерь энергии ξ : 0,08 – для магния и 0,072 – для алюминия. Скорость замедления нейтронов на этих ядрах во фторидах пропорциональна плотности ядер, сечению рассеяния и величине средней логарифмической потери энергии (рис. 74). Видно, что практически во всем диапазоне энергий, за исключением областей в



районе 35 и 150 кэВ, замедление нейтронов на магнии эффективнее, чем на алюминии. Привлекательность алюминия состоит в том, что он практически прозрачен для нейтронов с энергией ниже 30 кэВ. Замедлитель из фторида магния по сравне-

Рис. 74. Зависимость скорости замедления нейтронов на фториде магния (1) и фториде алюминия (2) от энергии нейтронов

нию с замедлителем из фторида алюминия обеспечивает более мягкий спектр, меньший поток быстрых нейтронов, лучшее терапевтическое отношение, но меньший поток эпитепловых нейтронов и, соответственно, меньшую мощность поглощенной дозы в опухоли. Комбинация фторидов в СФП – фторид магния ближе к мишени, а фторид алюминия ближе к выходу – позволяет использовать преимущества каждого из них в одной схеме: плотность потока эпитепловых нейтронов почти такая же большая (всего на 3 % меньше), как в случае применения фторида алюминия, зато поток быстрых нейтронов мал, как в случае применения только фторида магния. Численное моделирование переноса нейтронов и γ -излучения, проведенное методом Монте-Карло по программе ПРИЗМА [178] и представленное в работе [179], подтвердило оптимальность изготовления составного замедлителя из фторидов магния и алюминия.

В качестве отражателя, окружающего замедлитель и предназначенного для возвращения в него части нейтронов, обычно применяют свинец (без сурьмы) и графит. Эти элементы характеризуются низкой активацией и практически постоянным сечением упругого рассеяния нейтронов в широком диапазоне энергий. Поскольку генерируемые вперед нейтроны имеют значительно большую энергию, чем те, которые вылетают назад [60], то оптимально в передней полусфере применить графитовый отражатель, в котором отражение нейтронов будет сопровождаться их замедлением ($\xi = 0,158$), а в задней – свинцовый, в котором отражение нейтронов будет происходить практически без потери энергии ($\xi = 0,01$). Действительно, как показали проведенные расчеты [179], применение составного отражателя вместо свинцового делает энергетический спектр нейтронов мягче, увеличивает плотность потока эпитепловых нейтронов и, как следствие, мощность дозы в опухоли и терапевтическое отношение.

Перейдем к выбору энергии протонов. Обычно рассматривают протонный пучок с энергией 2,5–2,8 МэВ, при этом такой режим часто называют «стандартным». В этом случае выход нейтронов достаточно большой и их энергия еще не слишком высокая. Предложенные для этого режима СФП [169–176] обеспечивают мощность дозы 0,1–0,2 Гр экв./ (мин · мА), глубину терапии до 10 см, терапевтическое отношение до 6. Эти параметры приемлемы для проведения бор-нейтронозахватной терапии.

Поскольку реакция ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ отличается необычайно быстрым ростом сечения вблизи порога, то изначально крайне привлекательным представлялся припороговый режим генерации, при котором энергия протонов ненамного превышает порог генерации нейтронов (1,882 МэВ) – обычно рассматривалось значение 1,915 МэВ. В этом случае вследствие кинематической коллимации поток нейтронов направлен вперед и имеет низкую среднюю энергию – 40 кэВ. Несмотря на относительную мягкость спектра, эти нейтроны не годятся для проведения БНЗТ – сопутствующий вклад в дозу от быстрых нейтронов превалирует, и требуется их замедление. Поскольку генерируемый поток отчетливо направлен вперед, необходимо, чтобы смягчение спектра нейтронов проходило без заметного рассеяния, снижающего мощность дозы. Как показали проведенные расчеты [180, 181],

использование водородосодержащего замедлителя возможно, но из-за сильной термализации нейтронов глубина терапии будет небольшой. Приемлемый по качеству пучок нейтронов можно получить с использованием набора фильтров. С помощью двух последовательно расположенных фильтров из фторида магния и алюминия предложено рассеивать часть высокоэнергетичных нейтронов и пропускать все остальные, далее на полиэтилене немного замедлять все нейтроны и сдвигать их спектр в область меньших энергий, затем алюминиевым фильтром вновь рассеивать высокоэнергетичные нейтроны и окончательно формировать правое крыло спектра с помощью титанового фильтра. Таким образом, рассеяние высокоэнергетичных нейтронов позволит сформировать более мягкий спектр нейтронов без существенной потери в потоке. В работе [182] представлены результаты расчета определенной геометрии такого фильтра с отражателем и показано, что их применение обеспечивает мощность дозы $0,1 \text{ Гр экв.}/(\text{мин} \cdot \text{мА})$, глубину терапии 7 см и терапевтическое отношение $2,5$. Хотя все эти параметры хуже, чем в стандартном режиме, однако припороговый режим имеет преимущество, которое выражается в эффективном использовании генерируемых нейтронов – выход нейтронов в 10 раз меньше, чем в стандартном режиме.

Лучший по качеству терапевтический пучок нейтронов можно получить, используя нейтроны, вылетающие перпендикулярно протонам, поскольку они изначально имеют более мягкий спектр, чем в стандартном режиме. Повернув замедлитель на 90° (в СФП на рис. 72) и окружив его отражателем, можно получить увеличение мощности дозы, глубины терапии и терапевтического отношения [183]. Помимо всего прочего, ортогональный режим привносит новое качество в терапию – позволяет осуществить облучение пациента под любым углом простым вращением СФП (рис. 75), т.е. облучить разные участки кожи и тем самым улучшить терапевтическое отношение. Также эта система может направлять поток нейтронов на пациента под тем углом, под которым проведение терапии данной конкретной опухоли дает максимальный эффект [184].

Вновь вернемся к стандартному режиму и обратим внимание на выбор энергии протонов. Как уже отмечалось, обычно рассматривают протонные пучки с энергией от $2,5$ до $2,8 \text{ МэВ}$. Мы предлагаем использовать протонный пучок с энергией $2,3 \text{ МэВ}$, близкой к той, при которой достигается максимум сечения реакции. При увеличении энергии протонов выше этого значения, конечно, будет расти выход нейтронов, но уже не так быстро, и эти дополнительные нейтроны будут иметь большую энергию, что наглядно демонстрирует рис. 76, представленный в работе [185]. Так, рост энергии с $2,3$ до $2,5 \text{ МэВ}$ увеличивает поток нейтронов в $1,75$ раза

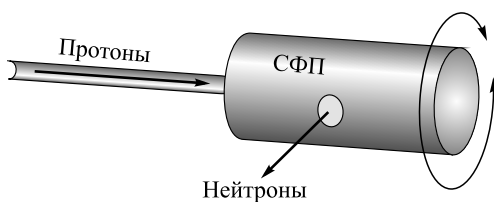


Рис. 76, представленный в работе [185]. Так, рост энергии с $2,3$ до $2,5 \text{ МэВ}$ увеличивает поток нейтронов в $1,75$ раза

Рис. 75. СФП ортогонального режима с возможностью поворота

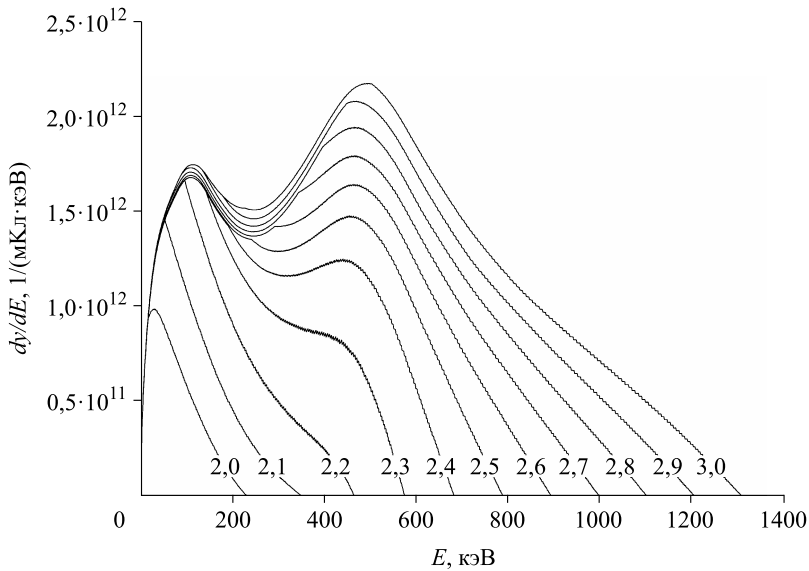


Рис. 76. Спектр генерируемых нейтронов реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ при различных энергиях протонов (цифры на графике — энергия, МэВ)

и, как следствие, повышает мощность поглощенной дозы в опухолях. Однако из-за появления заметной компоненты быстрых нейтронов (особенно в области 250 кэВ – 1 МэВ) мощность поглощенной дозы в здоровых клетках кожи, как показано в работе [179], увеличивается в 2,6 раза, из-за чего терапевтическое отношение уменьшается. Для того чтобы понизить влияние быстрых нейтронов, необходимо увеличить высоту замедлителя. При увеличении высоты рассматриваемого в работе [179] замедлителя с 21 до 26 см влияние быстрых нейтронов уменьшается до такой степени, что достигаются примерно те же терапевтическое отношение и мощность дозы. На рис. 77 представлены расчетные спектры нейтронов. Видно, что спектры нейтронов для СФП с 21-сантиметровым замедлителем при протонах с энергией 2,3 МэВ и с 26-сантиметровым замедлителем при протонах с энергией 2,5 МэВ подобны, а значит, увеличение энергии протонов не дает никаких преимуществ. Более того, при энергии протонов 2,5 МэВ в формируемом спектре нейтронов присутствует заметный поток нейтронов с энергиями более 500 кэВ, поскольку эффективность их торможения недостаточна. Так, в табл. 12 приведены результаты расчета величины потери энергии нейтрона при неупругом рассеянии на фторе. Показано, что если при начальной энергии в диапазоне 200–400 кэВ нейтрон при неупругом рассеянии теряет 50 % энергии, то при энергии более 500 кэВ – 30 %.

Таким образом, с точки зрения получения наилучшего по качеству терапевтического пучка нейтронов следует использовать протонный пучок с энергией 2,3 МэВ или близкой к этому значению. Использование протонного пучка с большей энергией может быть оправдано только для опухолей

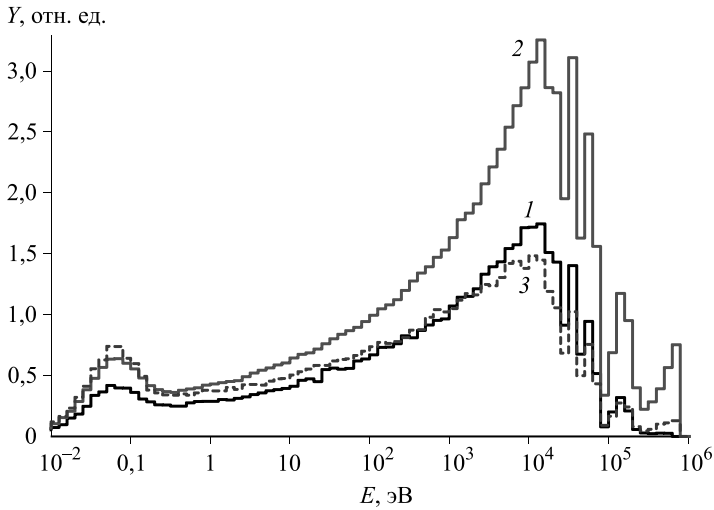


Рис. 77. Энергетический спектр формируемого потока нейтронов: 1 – при энергии протонного пучка 2,3 МэВ и высоте замедлителя 21 см, 2 – при энергии 2,5 МэВ и высоте 21 см, 3 – при энергии 2,5 МэВ и высоте 26 см

Таблица 12

Величина потери энергии нейтрона при неупругом рассеянии на фторе

Начальная энергия нейтрона, кэВ	200	300	400	500	600	700	800	900	1000
Потеря энергии нейтрона, кэВ	123	153	210	205	225	243	225	260	261

с глубиной залегания более 7 см. В этом случае следует генерировать более жесткие нейтроны для их большего проникновения внутрь, а уменьшения дозы в здоровых клетках на поверхности следует добиваться направлением пучка нейтронов с разных сторон, используя ортогональную систему формирования пучка нейтронов с возможностью ее поворота [183, 184].

ИЗМЕРЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ НЕЙТРОННОГО ПУЧКА

Выход нейтронов измерен двумя способами [114]. Первый способ основан на том, что получение каждого нейтрона в результате реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ сопровождается появлением радиоактивного ядра ${}^7\text{Be}$ с периодом полураспада 53 дня. Полный выход нейтронов за время генерации определен по остаточной активности литиевой мишени путем измерения скорости распада бериллия в мишени, снятой после окончания генерации нейтронов и размещенной над NaI γ -спектрометром. Второй способ использует активацию нейтронами сцинтиллятора NaI γ -спектрометра, поскольку эпитепловые нейтроны эффективно захватываются естественным изотопом иода-127 (резонансный интеграл захвата равен 140 б). Образующийся изотоп ${}^{128}\text{I}$ распадается с периодом полураспада 25 мин. В 6,4 % случаев распад идет за счет электронного захвата безо всякого излучения, в 93,6 % – β^- -распад с испусканием электрона с энергией до 2,12 МэВ. После окончания генера-

ции нейтронов регистрировалась остаточная активация, характерная для β^- -распада ядер самого сцинтиллятора. Измерение активности и расчет методом Монте-Карло скорости активации NaI детектора позволили определить выход нейтронов. В обоих случаях экспериментальные результаты хорошо согласуются с расчетными [60] – $1,1 \cdot 10^{11}$ нейтронов/МКл при энергии протонов 2 МэВ.

Несколькими способами измерен спектр нейтронов при использовании мишени, приведенной на рис. 71. Для первичного анализа спектра генерируемых нейтронов использованы пузырьковые детекторы BDT и BD100R (Bubble Technology Industries, Canada), чувствительные к тепловым и быстрым нейтронам. В детекторе BDT образовывалось в 15–20 раз больше пузырьков, чем в детекторе BD100R, что соответствует расчетному спектру. С хорошей степенью детализации энергетический спектр нейтронов измерен времяпролетной методикой [130, 186] путем генерации коротких импульсов нейтронного излучения и регистрации нейтронов удаленным детектором Saint-Gobain Crystals с литийсодержащим сцинтиллятором GS20. Для создания коротких вспышек нейтронов предложено и реализовано новое техническое решение [187], основанное на использовании порогового характера сечения реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$. Решение напоминает известный «метод мигающего ускорителя»: ускоритель работает в стационарном режиме при энергии протонного пучка ниже порога реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ (1,882 МэВ) и генерации нейтронов не происходит; при подаче короткого (200 нс) импульса отрицательного напряжения 40 кВ на генерирующую нейтроны мишень, электрически изолированную от корпуса установки [188], энергия протонов увеличивается до 1,915 МэВ, что и приводит к вспышке нейтронного излучения. Измеренный спектр нейтронов представлен на рис. 78. Точ-

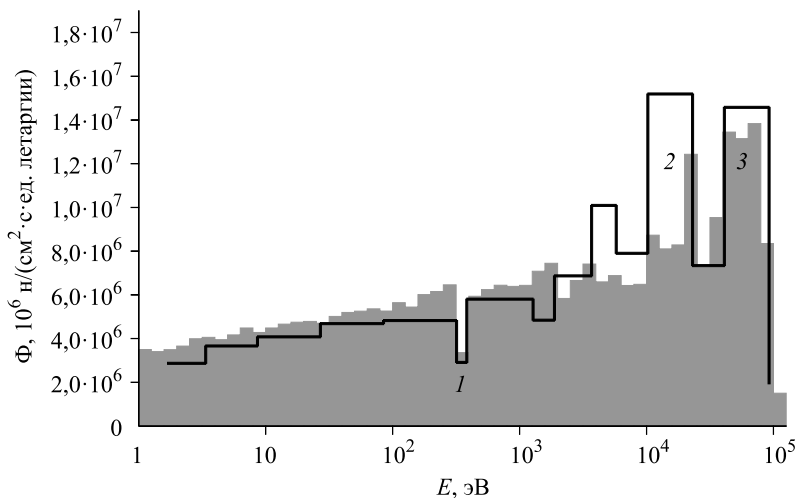


Рис. 78. Спектр нейтронов: столбцы отображают расчетный спектр нейтронов, линией показан измеренный спектр, цифрами 1–3 отмечены характерные особенности спектра

ность измерений составляет величину от 5 % в области низких энергий нейтронов до 20 % в области высоких энергий. Также на рисунке для сравнения представлен расчетный спектр нейтронов [188].

На представленном графике цифрами отмечены характерные особенности спектра. Ярко выраженный провал в потоке нейтронов в области 300–400 эВ (I) связан с рассеянием нейтронов на ядрах ^{55}Mn , присутствующих в составе нержавеющей стали в количестве около 2 %. В этой области энергий сечение рассеяния нейтронов на ^{55}Mn имеет достаточно широкий пик с максимумом в 3232 б при 340 эВ. Цифрами 2 и 3 отмечены пики в потоке нейтронов, которые обусловлены их свободным пролетом сквозь железо, поскольку при энергиях 24,5, 72,9 и 82 кэВ сечение рассеяния нейтронов на ядрах ^{55}Fe имеет величину на 3 порядка меньше характерных сечений рассеяния в данной области энергий. Видно, что экспериментально измеренный спектр достаточно хорошо согласуется с расчетным, за исключением диапазона от 1 до 20 кэВ. Измеренный поток нейтронов имеет среднюю энергию 13 кэВ и даже лучше соответствует «идеальному спектру» нейтронов для БНЗТ [14, с. 43 и 65], чем расчетный спектр.

Пространственное распределение мощности дозы нейтронного излучения измеряли дозиметром-радиометром ДКС-96 с блоком детектирования БДМН-96. Определено, что мощность дозы падает с расстоянием квадратично и имеет небольшую по величине постоянную величину, связанную с вкладом отраженных нейтронов. Измеряемая величина мощности дозы примерно в 2,5 раза больше расчетной, что может быть связано с относительно мягким спектром генерируемых нейтронов. Еще более завышенные показания по этой же причине дает индивидуальный дозиметр смешанного излучения ДВГН-01 [189, 190]. Измерение углового распределения мощности дозы подтвердило направленность потока нейтронов: мощность дозы в направлении 35° уменьшается на 13 %, а в 90° – в 2,7 раза с точностью 10 %.

Пространственное распределение мощности дозы γ -излучения измеряли парой γ -детекторов LB6500-3H-10 (Berthold Technologies, Германия). Здесь также мощность дозы падает с расстоянием квадратично и имеет небольшую по величине постоянную величину, связанную с вкладом тормозного излучения ускорителя. Но в отличие от измерения мощности дозы нейтронов измеренная мощность дозы γ -излучения хорошо согласуется с расчетной. Важно обратить внимание на то, что вклад γ -излучения от мишени составляет примерно 1/60 от расчетной дозы в опухоли. Таким образом, создание тонкого литиевого нейтроногенерирующего слоя позволяет уменьшить вклад нежелательного γ -излучения от мишени до приемлемо малого.

IN VITRO ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ НЕЙТРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

На установке изучено влияние эпитепловых нейтронов на жизнеспособность опухолевых клеток (использована клеточная линия глиобластомы человека U87) без применения бора. Проанализирована жизнеспособность клеток после облучения с помощью специфической окраски трипановым

синим и методом проточной цитофлюориметрии с иодидом пропидия. Наблюдалось увеличение числа погибших клеток с повышением дозы нейтронного излучения. Показано, что воздействие нейтронов на клетки глиобластомы человека U87 приводит к их гибели, вероятно, за счет усиления в них апоптотического процесса [191].

Затем на установке проводились планомерные исследования влияния нейтронного излучения на жизнеспособность клеточных культур, инкубированных в среде обогащенного изотопом ^{10}B борфенилаланина. Исследование проведено на линиях клеток глиомы человека U251, клеток глиобластомы человека T98G, клеток яичника китайского хомячка СНО-К1 и фибробластов легкого китайского хомячка V-79. Результаты показали, что формируемый поток нейтронов эффективно снижает жизнеспособность опухолевых клеток в присутствии ^{10}B [192, 193].

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОВЕДЕНИЮ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Представляется, что подготовку к проведению БНЗТ можно вести в двух взаимодополняющих направлениях.

Во-первых, можно подготовить установку к тому, чтобы провести на ней ряд клинических исследований в имеющемся защищенном помещении. Для этого, помимо получения разрешения на проведение клинических исследований, достаточно заменить имеющуюся мишень на уже изготовленную новую, подложка которой представляет собой набор охлаждаемых танталовых трубочек [151, 194], и смонтировать систему формирования пучка с замедлителем из фторида магния и со свинцовым и графито-

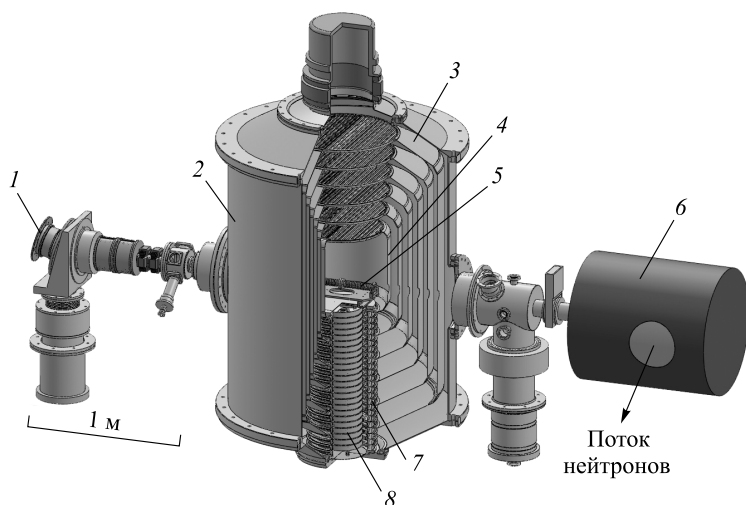
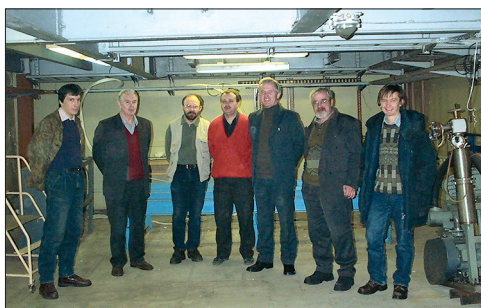


Рис. 79. Дизайн источника нейтронов для БНЗТ: 1 – источник H^- , 2 – ускоритель, 3 – промежуточные электроды, 4 – высоковольтный электрод, 5 – обдирочная мишень, 6 – СФП, 7 – изолятор, 8 – источник высокого напряжения

вым отражателями [195]. Хотя протонного пучка с током 3 мА достаточно для проведения терапии, все же предполагается заменить источник отрицательных ионов на уже созданный новый с большим током, в основном для улучшения стабильности работы. На пути достижения этой цели приобретен и запущен в эксплуатацию атомно-эмиссионный спектрометр ICPE-9820 (Shimadzu, Япония) для измерения содержания бора в образцах, приобретен набор активационных фольг SWX-1552 для оперативного измерения спектра нейтронов и оценки поглощенной дозы.

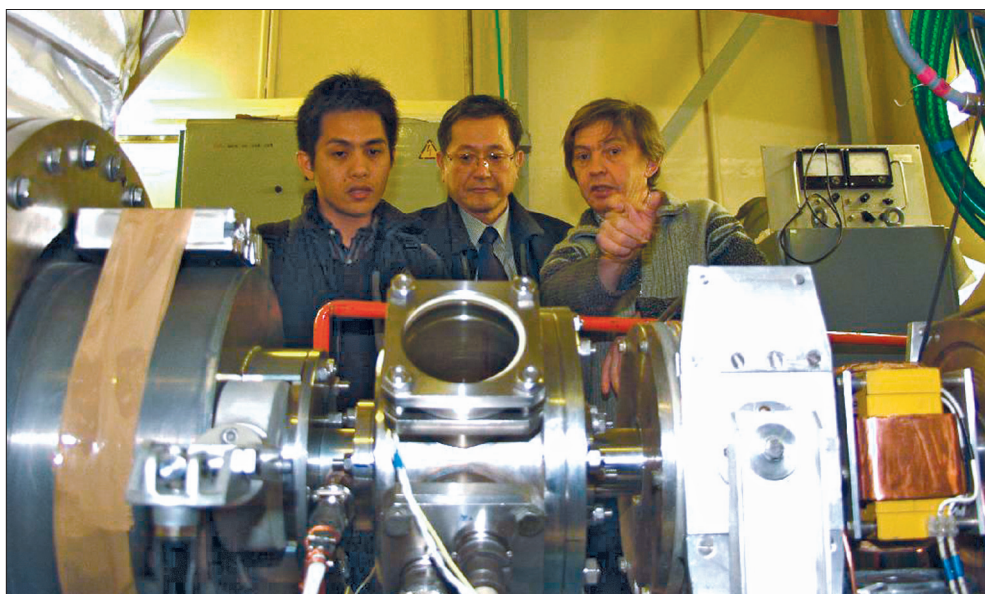
Второе направление подразумевает изготовление ускорительных источников нейтронов для онкологических клиник. Дизайн возможного компактного источника эпитепловых нейтронов для БНЗТ приведен на рис. 79. В нем, помимо идеи ортогональной системы формирования пучка нейтронов [184], позволяющей облучать пациента с разных направлений, реализована идея размещения источника высокого напряжения внутри проходного изолятора [196, 197], кардинально уменьшающая высоту установки. Пока же экспериментально успешно осуществлен промежуточный шаг в уменьшении высоты установки, состоящий в перевороте имеющегося секционированного источника питания (см. рис. 54, 10) и в размещении внутри него газовой части проходного изолятора (см. рис. 54, 9) [198].



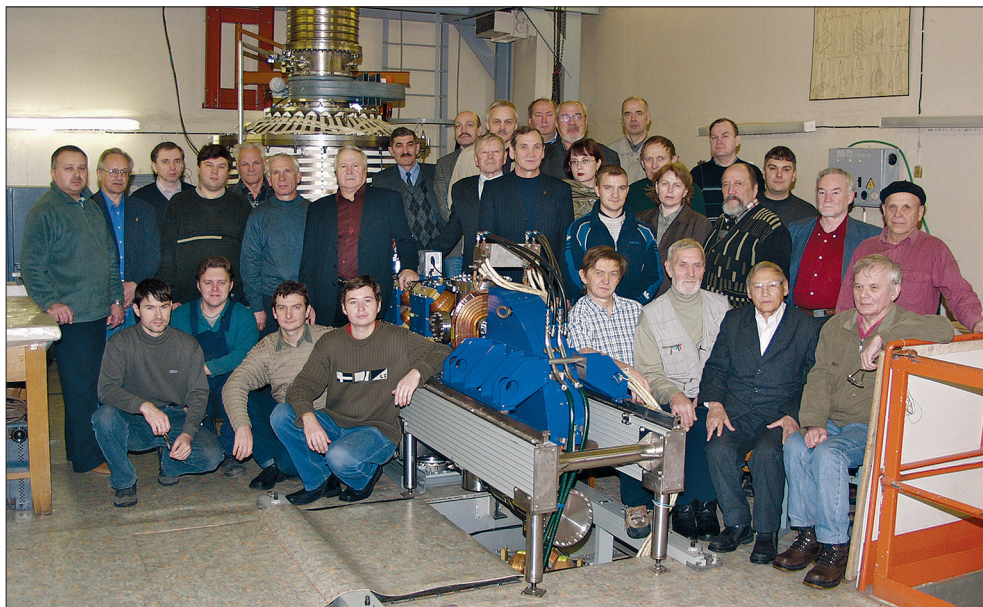
09.01.2001 – впервые на площадке. Слева направо: В.В. Прудников, Г.И. Сильвестров, В.М. Цуканов, И.Н. Сорокин, В.В. Широков, П.И. Немытов, С.Ю. Таскаев



01.08.2006 – первые протоны. За компьютером И.Н. Сорокин



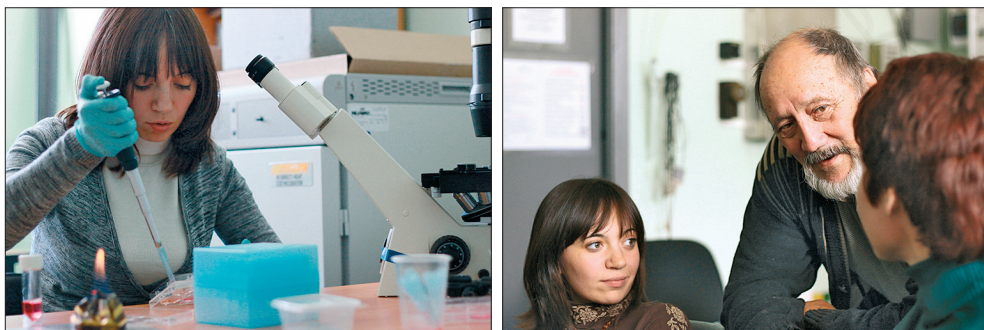
13.04.2007 – экскурсия на установку. Ж. Бенгуа, Т. Кобаяси (Япония) и С.Ю. Таскаев



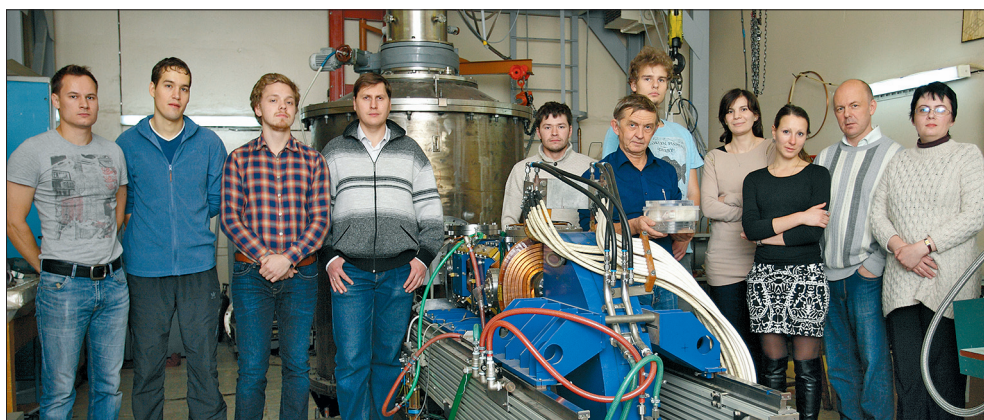
20.11.2007 – памятная фотография на созданной установке



05.03.2008 – первые нейтроны. Подготовка к генерации – А.Н. Макаров,
Ю.С. Суляев, А.С. Кузнецов



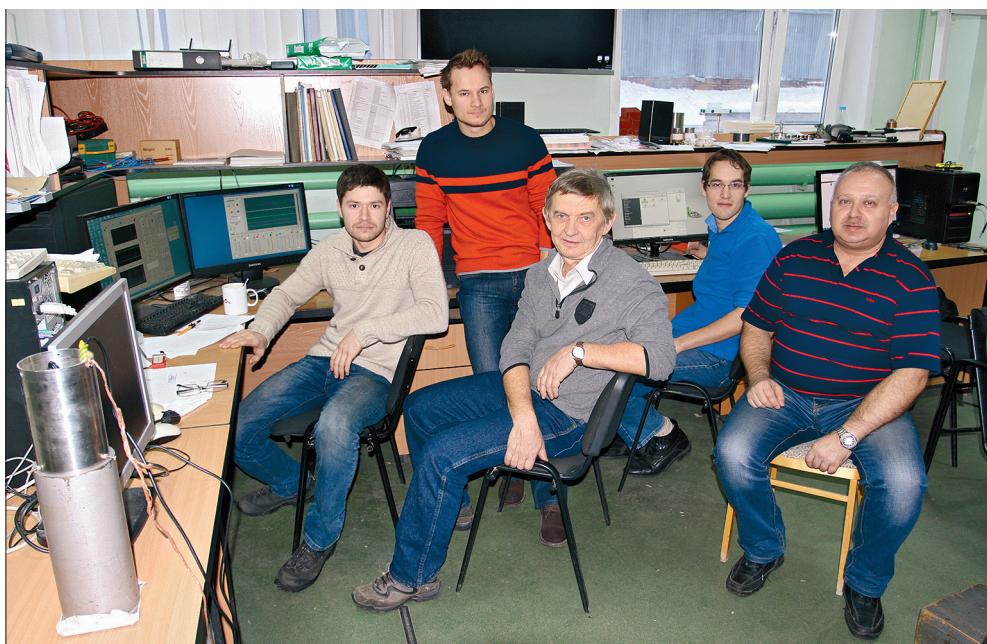
09.09.2010 – первые *in vitro* исследования – Л.А. Мостович (слева) и Л.А. Мостович с Б.Ф. Баяновым (справа)



15.10.2014. – первые *in vivo* исследования – А.Н. Макаров, Д.А. Касатов, Ю.М. Остреинов, А.С. Кузнецов, И.М. Щудло, С.Ю. Таскаев, А.М. Кошкарев, Л. Зайди (Алжир), А.И. Яруллина, В.В. Каныгин, М.Г. Жданова



16.11.2015 – обсуждение проведения *in vitro* исследования – К. Накай, А. Заборонок (Япония), С.Ю. Таскаев



09.12.2015 – за 5 минут до мирового рекорда в токе протонного пучка – И.М. Щудло, А.Н. Макаров, С.Ю. Таскаев, Д.А. Касатов, И.Н. Сорокин

Глава 5

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ: ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДА

Современная радиотерапия является традиционным и широко применяемым методом лечения злокачественной опухоли. Она использует ионизирующие лучевые воздействия как средство для подавления роста, деления анаплазированных клеток и в конечном итоге – их уничтожения.

Применяемые типы излучений в зависимости от их физической природы принято делить на волновые и корпускулярные. Биологические эффекты ионизирующего воздействия обусловлены прежде всего энергетическими свойствами пучка. В 1954 г. Цирклем введено понятие линейной передачи энергии – средней энергии, поглощаемой средой в месте прохождения заряженной частицы. За ее единицу принимают количество энергии (кэВ), расходуемое частицей при прохождении 1 мкм в облучаемом материале. Величина линейной передачи энергии зависит от вида излучения и плотности вещества, она не связана с физической природой или массой частицы, а целиком зависит от скорости ее полета, энергии и заряда, причем зависимость от величины заряда резко усиливается со снижением скорости частицы. Эта особенность взаимодействия заряженных частиц используется при лечении опухолей, так как позволяет сосредоточить значительную энергию на глубине при минимальном ее рассеянии в здоровых тканях по ходу пучка.

Скоростью потери энергии определяется еще одно важное свойство ионизирующих излучений – их проникающая способность. Чем больше скорость, тем меньше проникающая способность излучения в данном веществе. Это объясняет различия биологического эффекта разных видов ионизирующего излучения. Установлено, что излучения с низкой линейной передачей энергии вызывают гибель клетки за счет накопления множественных повреждений ДНК, а излучения с высокой линейной передачей энергии способны убить клетку, повредив ДНК в единственном месте. Поэтому линейная передача энергии служит количественной мерой плотности ионизации. Все ионизирующие излучения условно делятся на редко- и плотноионизирующие. Редкоионизирующими считаются все виды электромагнитных излучений и электроны, а плотноионизирующими – протоны, дейтроны и более тяжелые заряженные частицы.

Биологическая реакция на лучевые воздействия зависит как от поглощенной дозы, так и от типа излучения. Одинаковые дозы различных видов излучений обладают разным биологическим эффектом. Например, действие нейтронов на биологические объекты намного сильнее по сравнению с та-

кой же дозой рентгеновского излучения. В связи с этим введено понятие относительной биологической эффективности (ОБЭ) ионизирующего излучения. Ее величина равна отношению доз исследуемого и рентгеновского излучения с энергией фотонов 250 кэВ, вызывающих одинаковый биологический эффект. Излучения с высокой линейной передачей энергии (как правило, нейтронные, протонные, α -пучки) обычно вызывают биологическое повреждение, которое на единицу дозы больше, чем для рентгеновских лучей, что приводит к повышению ОБЭ. Следовательно, для достижения эквивалентного эффекта требуется более низкая доза.

Еще одним понятием радиотерапии является фракционирование – деление общей поглощаемой объектом дозы ионизирующего излучения как во времени, так и в пространстве. Радиотерапия использует некоторые различия чувствительности к фракционированию у клеток опухоли и нормальной ткани.

Для традиционной лучевой терапии рост поглощенной опухолью дозы без повреждения здоровых клеток достигается при помощи систем точной геометрической локализации мишени, установок компьютеризованного планирования лечения и наведения пучка, автоматизированных способов контроля и обратной связи в пространственной дозиметрии.

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – это методика, разработанная для избирательного наведения тяжелых ионизирующих частиц с высокой линейной передачей энергии на клеточные структуры опухоли. Эффект нацеливания воздействия достигается, прежде всего, за счет избирательной концентрации препаратов, тропностью к которым обладают содержащиеся в пучке частицы. Именно высокая по сравнению с нормальной тканью аккумуляция клетками опухоли атомов бора делает злокачественное образование мишенью для ионизирующего воздействия пучка нейтронов. В этом случае значения энергетических характеристик нейтронного пучка, а также его геометрия или способы наведения особой роли не играют [14]. Концепция БНЗТ использует необычно высокую активность изотопа ^{10}B в поглощении тепловых нейтронов и образовании после этого α -частицы и иона отдачи ^7Li [2, 3]. Поскольку эти частицы имеют совместный пробег в ткани, сопоставимый с размером клетки организма человека, и совместную среднюю кинетическую энергию 2,34 МэВ, то имеется теоретическая возможность избирательно поражать злокачественные клетки, захватившие ^{10}B , и одновременно сохранять здоровые.

В 1936 г. Лочер высказал идею об использовании нейтрон-захватных реакций для лечения рака: «В частности, существует возможность введения в небольших количествах сильного абсорбента нейтронов в те регионы, где необходимо освобождение ионизационной энергии (если схематично, то это инъекции растворимого, нетоксичного соединения бора, лития, гадолиния или золота в раковые клетки, лежащие на поверхности, а затем бомбардировка их медленными нейтронами)» [1].

Первые биологические эксперименты по БНЗТ проводились путем имплантации мышам опухолевых фрагментов тканей, предварительно облученных нейтронами в пробирках с борной кислотой [11]. Они показали,

что эти опухолевые фрагменты имели более низкую эффективность трансплантации по сравнению с контрольной группой, в которой фрагменты опухолей обрабатывались либо борной кислотой, либо тепловыми нейтронами. В том же году Заль и соавт. [199] исследовали эффективность БНЗТ в естественных условиях после инъекции борной кислоты или бора в масляной суспензии в мышиную саркому. Вскоре ученые предположили, что лечение опухолей головного мозга путем БНЗТ возможно [200], поскольку идет селективное поглощение соединений бора опухолью в условиях отсутствия гематоэнцефалического барьера, в то время как нормальные мозговые клетки его сохраняют. Возможность накопления более высокой концентрации бора в опухоли мозга по сравнению с нормальной тканью головного мозга была продемонстрирована и у человека [13]. Все это послужило обоснованием для проведения в 1952 г. в США клинической апробации метода БНЗТ в Брукхейвенской национальной лаборатории и в Масчусетском технологическом институте.

Дальнейшую историю уже клинического применения БНЗТ принято подразделять, как уже указывалось в первой главе, на четыре этапа: 1) ранние клинические испытания в США с 1951 по 1961 г.; 2) новаторская работа доктора Хатанака и др. в Японии с 1968 до конца 1980-х годов; 3) период ранних проспективных клинических испытаний, начавшийся с середины 1990-х годов и продолжающийся до сих пор; 4) современные клинические применения, основанные на использовании ускорительных источников эпитепловых нейтронов.

Ранние клинические испытания в США были проведены на Брукхейвенском реакторе [201]. С февраля 1951 г. по январь 1953 г. были пролечены первые десять пациентов, страдающих от злокачественных глиом, вероятно, мультиформной глиобластомы. Восемь из этих пациентов ранее подвергались стандартной лучевой противоопухолевой терапии. В качестве агента доставки использовался боракс, обогащенный изотопом бора-10. Непосредственно перед процедурой облучения внутривенно вводилось 100 мл водного раствора, содержащего 20 г боракса. Облучения выполнялись в одну, две или четыре фракции с интервалами 5–6 недель. Серьезных побочных эффектов, вызванных облучением, не наблюдалось, хотя большое количество введенного боракса приводило к явлениям определенной токсичности [202]. Кратковременное улучшение клинической ситуации наблюдалось в девяти из этих десяти случаев. Однако все пациенты умерли от прогрессирующей опухолевой болезни. Средняя выживаемость пациентов составила 97 дней (43–185 дней) и была сопоставима с результатами применяемой тогда фотонной терапии.

Вторая группа включала девять пациентов, страдавших крайне злокачественными опухолями головного мозга. На этот раз в качестве агента доставки был использован пентоборат натрия, который показал меньшую токсичность по сравнению с бораксом. Количество бора, который был назначен, было больше, чем в первой серии испытаний. Из серьезных побочных эффектов наблюдался радиодерматоз кожи головы, в некоторых случаях с

глубокими изъязвлениями [203]. Средняя выживаемость в этой группе составила 147 дней (93–337 дней) [17].

В третью группу вошли также девять пациентов с церебральными опухолями. Перед облучением каждому больному был введен пентаборат натрия во внутреннюю сонную артерию на той стороне, где располагалась опухоль головного мозга, с целью избежать высокого скопления бора в коже головы. В итоге ни у одного пациента не было зарегистрировано серьезных кожных повреждений. Средняя выживаемость в третьей группе составила 96 дней (29–158 дней). Результат был сопоставим с достижениями обычной радиотерапии тех дней [204].

Следующим шагом в испытаниях стала попытка ограничить период облучения временным окном с ожидавшимся наиболее оптимальным градиентом концентрации ^{10}B между тканями опухоли и головного мозга. С целью увеличения плотности потока нейтронов в Брукхейвене был построен медицинский исследовательский реактор BMRR.

Между 1959 и 1961 годами процедуры лечения прошли 18 пациентов, страдающих опухолями головного мозга. На этот раз кожа была защищена специальным защитным литиевым экраном, поглощающим тепловые нейтроны. Хотя эта предосторожность помогала избегать появления изъязвлений, она не предотвращала радиационный дерматит в целом. Кроме того, появились случаи послеоперационных инфекций в пределах области облучения. В случаях повышения внутричерепного давления устанавливался постоянный вентрикулярный дренаж, а также проводились инъекции мочевины. Тем не менее четверо из 18 пациентов умерли в течение двух недель после облучения из-за мозгового отека и тяжелого шока. Средняя выживаемость была на уровне трех месяцев (3–170 дней) [17].

В то же время другие 17 пациентов (16 с глиобластомой, один с медуллобластомой) были облучены на реакторе Массачусетского технологического института после инъекций ^{10}B -обогащенной 4-карбоксилфенилборонической кислоты. Некоторые получили динатриевый декагидродекарборат $\text{Na}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}$, который менее токсичен и содержит большее количество бора [205]. Средняя выживаемость в этой когорте пациентов была 5,7 мес. [206]. Полученные результаты мало отличались от выживаемости аналогичных групп пациентов в больницах общего профиля при использовании стандартных способов лечения. Однако и в этом случае клиническое применение БНЗТ давало серьезные осложнения, такие как острый отек мозга, периваскулярный фиброз, очаги церебрального радиационного некроза [206, 207].

С современных позиций причины неудач использования БНЗТ в этот период разноплановы, но объяснимы. Это: 1) неселективное накопление агентов доставки бора в тканях опухоли; 2) плохое распределение дозы «глубинных» тепловых нейтронов; 3) недооценка вклада быстрых нейтронов и фотонов в общую терапевтическую дозу [18, 208]; 4) отек мозга вследствие несовершенства методов лечения (в частности, недоступность в то время кортикостероидов). Столь неутешительные результаты привели к тому, что с 1961 г. исследования в США в области БНЗТ были прекращены на целых три десятилетия.

В 1968 г. японский нейрохирург Хироси Хатанака [209, 210], принимавший участие в ранних клинических исследованиях БНЗТ в США, возобновил исследования, но теперь уже в Японии. Он работал над двумя основными проблемами, с которыми столкнулись американские ученые первого этапа развития БНЗТ, – проблемой неселективного накопления бора в тканях опухоли и проблемой плохого распределения дозы «глубинных» тепловых нейтронов. Его группа стала использовать такие инновации, как применение тяжелой воды для лучшего распределения дозы [211, 212] и новых препаратов доставки бора [213]. К началу этих работ группа под руководством проф. Соловей [19, 209] уже синтезировала BSH – соединение борокаптата, концентрирующееся в клетках опухоли и сохраняющееся там в течение определенного времени, тогда как здоровые ткани и кровеносная система организма санировались и при последующем нейтронном облучении не подвергались разрушительному воздействию. Препарат вводился внутриаптериально. Облучение проводилось после резекции опухоли, с непосредственной лучевой обработкой ложа. При этом кожа головы изолировалась защитным литиевым экраном [214].

Опираясь на эти разработки, Хатанака получил отличные результаты: 5-летняя выживаемость составила 58 % в небольшой группе из тщательно отобранных пациентов, страдающих злокачественными глиомами [20], например, у больных не наблюдалось умственной деградации – типичного проявления пострадиационной энцефалопатии, характерного спутника стандартной лучевой терапии. Обобщив результаты своих экспериментальных и клинических исследований, Хатанака пришел к выводу, что предшествующие работы в США отражали ограниченный объем знаний в области БНЗТ, существовавший на момент их выполнения [214].

Исследования Хатанака с применением низкоэнергетических нейтронов требовали проведения БНЗТ посредством открытого хирургического вмешательства, чтобы обеспечить подведение пучка, достаточного для формирования адекватной дозы в зоне опухоли мозга. В свою очередь это требовало и увеличения времени облучения до нескольких часов, притом что больной должен был находиться под общим наркозом. Подобные детали, а также неизбежные в любом клиническом исследовании осложнения, преимущественно в отдаленном периоде жизни пациентов, послужили причиной необоснованной жесткой критики работ группы Хатанака в то время. Речь, по сути, свелась к дискредитации метода, замаскированной этическими соображениями. В результате исследования в области БНЗТ были прекращены на несколько лет. Этим закончился второй этап развития клинического применения БНЗТ.

Возрождение интереса к БНЗТ в 1980-х годах было вызвано рядом причин. Во-первых, позитивные результаты клинического применения БНЗТ группой Хатанака. Во-вторых, анализ проявившихся в опытах группы под руководством Хатанака проблем и, конечно, прогресс в синтезе более эффективных и безопасных борсодержащих препаратов. Появляется целая плеяда исследователей, развивающих методику БНЗТ не только с новых позиций, но и использующих результаты своих предшественников. Одним

из направлений пионерских работ третьего периода в истории БНЗТ стали эксперименты соотечественника Хатанака проф. Мисимы, который в 1987 г. первым начал применять для лечения поверхностных злокачественных меланом борфенилаланин (ВРА) [215], используемый в клинических испытаниях БНЗТ до сих пор. Поверхностная локализация меланом кожи позволила лечить эти опухоли с применением тепловых нейтронов. Выработанный подход был важным шагом в применении БНЗТ опухолей, расположенных вне центральной нервной системы. Результаты этих клинических исследований, а также достижения в области физики, химии, радиационной биологии привели к всплеску интереса к методу БНЗТ во всем мире. Прежде всего, БНЗТ вновь начали рассматривать как метод для лечения злокачественных опухолей головного мозга, позволяющий избежать хирургического вмешательства. А использование уникальных свойств эпитепловых нейтронов – проникать через внешние покровы без существенного ослабления – давало возможность снизить экспозиционную дозу. Эти обстоятельства вселяли надежду не только на продление жизни больного, но и на достижение ее высокого качества. Клинические результаты третьего периода развития БНЗТ весьма обнадеживали. Как сообщалось в работе [216], применение БНЗТ в лечении 149 больных с глиобластомами позволило достичь средней продолжительности жизни 1,8 года. Понятно, что при лечении злокачественных глиом головного мозга на статистическую достоверность эффективности того или иного способа лечения существенно влияют множество факторов (локализация очага, возраст, гистология, общее состояние и т.д.) [217]. Тем не менее БНЗТ явно продемонстрировала свою перспективность.

Появление в начале 1990-х годов реакторных источников эпитепловых нейтронов создало условия для начала контролируемых клинических исследований в Брукхейвенской национальной лаборатории [22] и в Массачусетском технологическом институте [23] в 1994 г., в Петтене [24] в 1996 г. Вскоре последовало создание аналогичных объектов в Финляндии [25], Швеции [26], Чехии [28], Японии [29, 218], Аргентине [30] и на Тайване [31].

В этот период клинические показания к БНЗТ были распространены на другие заболевания, такие как опухоли головы и шеи [33, 219], менингиомы [34], мезотелиомы плевры [35] и гепатоцеллюлярные карциномы [36]. В октябре 1983 г. был проведен первый Международный симпозиум по вопросам БНЗТ. В 1987 г. была сформирована двусторонняя программа исследований с участием ученых Австралии и Японии по лечению методом БНЗТ больных с меланомами. Кроме того, в 1987 г. основано Европейское сотрудничество, в задачи которого входило проведение исследований и клинического применения метода БНЗТ глиом головного мозга на базе реактора в Петтене (Голландия) и обеспечение условий для проведения исследований по изучению более широких возможностей метода БНЗТ злокачественных опухолей различных органов и систем.

Характерным знаком третьего периода в истории развития БНЗТ стало понимание необходимости пройти обычные процедуры доказательной медицины, несмотря на «красоту» идеи и значимость решаемой задачи. Одна

из первых групп, выбравшая этот путь, была создана в рамках нескольких исследовательских проектов при поддержке Европейской комиссии в Петтене. Международный подход привел к ситуации, когда немецкие радиационные онкологи должны были облучать французских или австрийских пациентов на реакторе, принадлежащем комиссии, а экспериментальные препараты готовились и применялись в голландских больницах. В процесс оказались вовлечены институты, регулирующие медицинскую и научную деятельность из разных стран Европы. Для успеха их совместной деятельности требовались изменение процедуры менеджмента качества, разработка новой модели организации взаимодействия исследовательских групп разных стран, а также стандартов отчетности по работе этих групп [220–222].

В этот период окончательно стало ясно, что в процессе проведения БНЗТ происходит очень сложное распределение поглощенной дозы благодаря компонентам доз, имеющим различные биологические эффекты. Для стандартизации решения этой проблемы в 2001 г. Международным агентством по атомной энергии был выпущен технический документ о текущем статусе БНЗТ [223], а в 2003 г. в рамках научно-исследовательского проекта Европейского сотрудничества разработаны рекомендации по дозиметрии [224]. С этого момента начинаются радиобиологические и дозиметрические исследования нейтронных пучков на различных ядерных реакторах [44, 225]. Однако эти усилия не привели к прогрессу в решении научных задач. По разным причинам большинство используемых для БНЗТ ядерных реакторов пришлось закрыть. И, как уже отмечалось выше, это было связано с политическими и экономическими причинами, а не с клиническими результатами метода.

Окончание третьего этапа развития БНЗТ позволило научной общественности осознать несколько основных проблем. Первая проблема состоит в том, что достоверных положительных результатов лечения без хирургической операции с использованием потока эпитепловых нейтронов нет. Такое лечение по-прежнему является искусством, а не рандомизированной методикой. В наибольшей степени это связано с тем, что исследования до сих пор проводились множеством небольших групп на различных ядерных реакторах с различными характеристиками нейтронного потока, не совсем адекватными и адаптированными для этого. Вторая проблема связана с источником эпитепловых нейтронов. На ядерных реакторах достаточно легко получать потоки либо быстрых нейтронов, либо тепловых, но не эпитепловых, необходимых для нейтронозахватной терапии. Отсутствие до недавнего времени доступных источников эпитепловых нейтронов, на которых можно было бы проводить планомерные клинические испытания, является еще одной и, по сути, главной проблемой в развитии нейтронозахватной терапии. Разработка специализированных источников на основе ядерного реактора затруднена вследствие дороговизны и фобии после аварий на атомных электростанциях в Чернобыле и Фукусиме. Создание же источника нейтронов на основе ускорителя заряженных частиц, как оказалось, – весьма нетривиальная, сложная и многоплановая техническая задача. Именно ее решение знаменует начало четвертого, современного эта-

па истории развития БНЗТ в мире, связанного с разработкой и применением ускорительных источников нейтронов и описанного в главах 3 и 4.

Современный этап развития метода, связанный с разработкой ускорительных источников эпитепловых нейтронов, актуализировал ряд проблем. Первая касается социоэкономических и политических условий организации исследований. На современном этапе развития клинических исследований БНЗТ как никогда раньше обостряется проблема соотношения интересов социальных институтов науки, медицины и фармацевтической промышленности. Решение проблемы видится в доведении медицинской технологии БНЗТ до рынка медицинских услуг. Следствием этого будет выступать рост заинтересованности фармацевтической промышленности в целенаправленной разработке лекарственных препаратов для БНЗТ [14]. Второй, но не менее важной проблемой является создание социального субъекта, способного не только осуществлять управление и организацию развития международных комплексных исследований в области БНЗТ, но и нести ответственность за доведение в максимально короткие сроки их результатов до потребителей на современном рынке медицинских услуг. Третья проблема связана с разработкой агентов носителей бора нового поколения. Применение ранее разработанных лекарственных препаратов BSH и ВРА дает хороший градиент по бору между некоторыми видами опухолей и нормальной тканью. Реальный же прогресс в этой области будет возможен только при вовлечении фармацевтической промышленности в программу разработки лекарственных препаратов для БНЗТ. Необходимым условием для этого является существование рынка препаратов БНЗТ, а такой рынок может существовать только тогда, когда ускорительные источники эпитепловых нейтронов будут доступны для каждой крупной больницы [14].

Г л а в а 6

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Лучевая терапия – это один из методов лечения онкологических заболеваний, использующий особенность ионизирующего излучения повреждать пролиферирующие клетки. В данной главе рассматривается механизм биологического действия облучения на клетки, ткани и органы. Знание этих механизмов позволяет выяснять, при каких условиях радиочувствительность опухоли и здоровой ткани дает наиболее желаемый лечебный эффект.

Биологическое действие облучения клеток проявляется в возникновении свободных радикалов – катионов водорода H^+ и гидроксильной группы OH^- , которые существуют относительно недолго [226]. Однако они обладают высокой реакционной способностью, вступая в химические реакции с молекулами клетки. Благодаря этому происходит повреждение всех внутриклеточных структур и мембран клетки. Клеточные мутации, разрывы ДНК, гибель клетки – неполный список действий облучения. Сопrotивляясь разрушительным последствиям облучения, клетки научились запускать механизмы компенсаторной системы восстановления своих структур.

Повреждения клеток при лучевом воздействии принято подразделять на два вида: летальные и сублетальные [227]. Также различают интерфазный и репродуктивный типы гибели клеток. При интерфазной гибели клеток наблюдаются нарушения организации метаболизма, полная дегенерация внутриклеточных структур и нарушение проницаемости клеточных мембран. Как правило, при лучевой терапии интерфазная гибель клеток является следствием использования большой дозы облучения или повышенной радиочувствительности малодифференцированных клеток [228]. Преимущественно гибель клеток отмечается в хорошо кровоснабжаемых периферических участках новообразования и в зоне роста. Клетки, находящиеся в глубинных отделах или вне митотического деления, могут получить сублетальные повреждения. Сублетальные повреждения структур клетки запускают репаративные процессы. Различают два ключевых типа репарации двухцепочечных разрывов ДНК: гомологичная рекомбинация и негомологичное воссоединение концов. Репарация ДНК требует от клеток огромных энергозатрат, которые зачастую приводят к их постепенной гибели. При неправильной репарации клетки становятся геномно-нестабильными и, как следствие, могут стать злокачественными. При повторном лучевом воздействии такие клетки, как правило, погибают. Облучение опухолевых клеток приводит к разрастанию грануляционной ткани, при этом целостность солидного компонента опухоли подвергается разделению на части. В свою оче-

редь это понижает кровоснабжение опухоли за счет развития воспалительных изменений в сосудах, питающих опухоль, с последующей окклюзией их просвета. Как следствие, возникают гипоксия ткани опухоли и уменьшение ее размеров на фоне возникновения некрозов [229].

Для успешного проведения лучевой терапии важно сохранить жизнеспособность нормальных органов и тканей, находящихся в зоне облучения. Восприимчивость клеток, тканей, органов к воздействию ионизирующего излучения различается. В связи с этим было введено понятие «радиочувствительность». К наиболее радиочувствительным органам относятся лимфоидные органы, красный костный мозг, гонады, тонкий кишечник. Далее следуют кожа, эндокринные железы. Меньшей радиочувствительностью обладают печень, почки, головной мозг [230]. Для каждого органа и вида ткани определены максимально безопасные, не вызывающие необратимых изменений дозы облучения. Эти дозы принято называть толерантными. Их превышение приводит к развитию лучевых повреждений. Органы и ткани с низкими значениями толерантной дозы облучения принято называть критическими. По степени радиочувствительности все опухоли можно разделить на три группы: с высокой, средней и низкой радиочувствительностью [230]. Данная классификация опухолей позволяет определять лечебную дозу облучения для конкретного онкологического больного.

Размер опухоли также влияет на ее радиочувствительность. Опухоли небольших размеров, до 3 см в диаметре, имеют хорошо развитую сосудистую сеть и связанный с этим повышенный уровень кислорода. Благодаря этому они отличаются повышенной радиочувствительностью. В опухоли свыше 3 см преобладает стромальный клеточный компонент, что в свою очередь создает участки гипоксии [231]. Это отрицательно сказывается на результатах лучевой терапии. Также большое значение имеет возраст пациента [232]. Опухоли у детей обладают повышенной чувствительностью к облучению благодаря высокой митотической активности тканей и активным метаболическим процессам. В опухолях пожилых людей уровни пролиферации клеток и обменных процессов снижены. Таким образом, для оказания максимально эффективного лечебного воздействия доза облучения всегда индивидуально корректируется.

Одним из наиболее перспективных вариантов лучевой терапии является бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ). Поскольку поражающая способность тепловых нейтронов намного ниже, чем поражающая способность продуктов бор-нейтронозахватной реакции, то создание значительного градиента между концентрациями ^{10}B в опухоли и окружающих тканях обеспечивает максимальное поражение злокачественных клеток при минимальном повреждении здоровых тканей. Реализацию терапевтически значимой концентрации бора возможно достичь путем создания эффективных агентов его доставки непосредственно в опухоль. Первые исследования в этом направлении решали две задачи: определяли достаточное количество изотопа ^{10}B и его концентрацию. Благодаря проведенным исследованиям ученые выяснили, что достаточная терапевтическая концентрация изотопа ^{10}B

в клетках опухоли составляет 20–35 мкг/г, что приблизительно соответствует 10^9 атомов ^{10}B на клетку [233].

Результаты исследований также показали, что для оказания терапевтического эффекта необходимыми условиями для агентов доставки БНЗТ являются: 1) низкая токсичность и оптимальное усвоение тканями с коэффициентом содержания бора опухоль : нормальная ткань и опухоль : кровь – 3 : 1; 2) концентрация ^{10}B в опухоли ~ 20 мкг на грамм опухоли; 3) относительно быстрая очистка крови и нормальных тканей от бора и сохранение бора в опухоли в течение нейтронного излучения [234]. Результаты исследований позволили выбрать два агента доставки ^{10}B – боркапнат натрия (BSH) и борфенилаланин (ВРА). Эти агенты до сих пор широко используются в клинических исследованиях БНЗТ.

Боркапнат используется в клинической практике с 1968 г. Молекула боркапната относится к классу полиэдрических гидридов бора и имеет в своем составе 12 атомов бора. Его использование позволяет с большей вероятностью достигать необходимой терапевтической концентрации изотопа ^{10}B в клетках опухоли. После инфузии BSH ^{10}B находится в опухолевых клетках головного мозга в концентрации, аналогичной концентрации в крови, но при этом почти не присутствует в здоровых клетках центральной нервной системы [234], а соотношение концентрации опухоль/здоровые ткани является подходящим для проведения терапии. Первые эксперименты с BSH как агента доставки бора для БНЗТ были проведены в 1967 г. [235]. Потенциал этого препарата был оценен у мышей с имплантированной подкожной опухолью клеточной линии мышинной эпендимобластомы. Суммарная доза BSH колебалась от 140 до 175 мг бора на грамм массы тела. В 1968 г. доктор Хатанака и его коллеги инициировали исследование применения BSH для терапии мышей с имплантированной метилхолантрен-индуцированной саркомой [236]. Исследования показали, что у 7 из 13 мышей после сеанса БНЗТ не было доказательств роста опухоли или связанной с лечением токсичности.

Большинство исследований по фармакокинетике, токсичности и тканевому поглощению проводилось на пациентах, страдающих онкологическими заболеваниями головного мозга [220, 237–240]. В связи с этим BSH исследовался для применения его в лечении глиом высокой степени злокачественности, т.е. глиобластом. Было предложено рассматривать возможность транспортировки BSH из крови в клетки опухоли за счет изменений в гематоэнцефалическом барьере. По этой гипотезе при контакте с опухолевыми клетками препарат захватывается ими и может быть обнаружен в цитоплазме и ядрах клеток глиомы [241, 242]. Более поздние испытания [243–245] ставят под сомнение эту гипотезу, однако не дают более убедительных объяснений проникновения BSH в клетки опухоли. Сегодня нельзя утверждать, что механизм, посредством которого BSH проникает в клетки глиом, равно как и способ достижения в различных тканях достаточной концентрации этого препарата для терапевтического эффекта БНЗТ, окончательно изучены. Одни ученые считают, что наиболее перспективным методом для продолжения изучения поведения молекулы BSH является пер-

фузия интересующих тканей. Исследования BSH в этом направлении идут на моделях глиомы у мышей [246, 247] и крыс [248, 249]. Другие полагают, что знание этих механизмов, конечно, желательно, но при этом не является абсолютно необходимым для оценки терапевтического потенциала BSH или других соединений бора [14].

Борфенилаланин используется в клинической практике с 1987 г. [21, 215, 250], хотя впервые информация о его синтезе была опубликована в 1958 г. [251]. Молекула ВРА в своем составе содержит лишь один атом бора. Считалось, что он действует в клетках меланомы как субстрат тирозиназы, способствуя образованию макромолекулярных включений через метаболический путь меланина. Эта гипотеза позволила рассматривать ВРА в качестве агента доставки ^{10}B . Ученые предполагали, что препарат позволит проникнуть в опухоль благодаря метаболической активности злокачественной меланомы, вырабатывающей меланин и захватывающей предшественников меланина. Однако предположение не подтвердилось. Результаты исследования действия ВРА как агента доставки ^{10}B выявили две его особенности. Во-первых, он накапливается как в меланотических, так и безпигментных опухолях, а также в ряде других типов злокачественных клеток [252–256]. Во-вторых, клеточное поглощение является селективным для L-стереоизомера. Это указывает на физиологический механизм транспорта, а не на механизм пассивной диффузии, как предполагалось [233]. На основе этих результатов ученые сделали вывод о существовании нейтрального кислотно-аминокислотного пути, который более приемлем по отношению к меланомам, чем по отношению к здоровым тканям [257].

Важным терапевтическим преимуществом препаратов BSH и ВРА является их низкая токсичность [26, 258–261]. Для оказания терапевтического эффекта необходимо знать дозировку препаратов и необходимые способы их введения. В связи с этим исследование препаратов решало две задачи: выявление приемлемой дозировки препарата для оказания терапевтического эффекта с максимальной безопасностью для качества жизни онкологического больного и выяснение способа его введения для снижения токсичности. Результаты показали, что полулетальная доза составляет 73 мг/кг. Поскольку в препаратах, применяемых в первоначальных исследованиях, содержалось большее количество окисленных продуктов, чем в тех, которые использовались в более поздних исследованиях [216], обозначилась задача получения препарата, максимально очищенного от всевозможных примесей.

Результаты исследования способов введения препаратов позволили сделать вывод, что многое зависит от скорости внутривенного введения препарата. В отношении внутривенной инфузии BSH обнаружена сильная зависимость полулетальной дозы от скорости инфузии. В то время как полулетальная доза при медленной инфузии (33 мг/кг/мин) составляла >1000 мг/кг, при инфузии с параметрами 200 и 1200 мг/кг/мин значения полулетальной дозы составили 300 и 215 мг/кг соответственно. Инфузия 34,8 мг/кг бора в общую сонную артерию собаки не показала токсикологических эффектов [216].

В ряде исследований [262] BSH использовался в концентрации 131 мг/кг путем медленной внутривенной инфузии собакам. Наблюдения продолжа-

лись до одного года в зависимости от развития неврологических симптомов после лучевой терапии. На основании этого сделали вывод, что смертность от токсичности препарата не являлась очевидной причиной.

При однократном внутривенном введении раствора BSH крысам в дозе 375 мг/кг описаны смертельные случаи в зависимости от скорости введения препарата [263]. При дозе 550 мг/кг соотношение мертвых/инъекцированных животных было 7/8 при скорости введения препарата 0,283 мг/мин/кг; 3/3 при 0,213 мг/мин/кг; 1/4 при 0,142 мг/мин/кг. При назначении BSH со скоростью 1,8 мг/мин/кг в дозе 550 мг/кг трем животным летальных исходов не было, тогда как та же доза приводила к гибели шести животных из семи при введении в количестве 28,3 мг/мин/кг. Назначение BSH в количестве 28,3 мг/кг/мин при дозе 375 мг/кг привело к смерти четырех животных из 13. При дозах 500 мг/кг (скорость инфузии от 7,1 до 200 мг/кг/мин) смерть обычно наступала в течение 6 ч после начала инфузии. Введение BSH в дозе 375–500 мг/кг приводила к отсроченной смерти; животные часто умирали в течение 1–4 дней после однократной инфузии BSH.

Моррис [264] сообщает, что доза 200 мг/кг BSH, введенная внутривенно в течение 10 мин, также убивает крыс. Однако смертельных случаев при дозе 100 мг/кг не наблюдалось. Ученый отмечал, что в исследованиях использовались различные партии BSH, некоторые из них не имели хорошей химической очистки. Таким образом, большая токсичность может быть следствием загрязнения используемого продукта.

Клинические исследования BSH и ВРА, направленные на выявление приемлемой дозировки препарата для оказания терапевтического эффекта БНЗТ и выяснение способа их введения для снижения токсичности, продолжаются. Исследования идут по нескольким направлениям. Во-первых, выясняется, зависит ли повышение токсичности препаратов от их концентрации в определенных тканях. Во-вторых, проводятся работы по получению максимально свободных от посторонних примесей препаратов BSH и ВРА или имеющих примеси, не влияющие на качество жизни пролеченного БНЗТ онкологического больного.

Основная сложность в разработке агентов доставки бора в опухоль заключается в достижении их опухолеспецифической таргетности. Одним из способов улучшения селективности агентов доставки бора является воздействие на гематоэнцефалический барьер. Как пример, доставка ВРА к опухоли может быть улучшена за счет одновременного использования препарата Церепорт (Cereport), аналога брадикинина, обладающего фармакологически опосредованным открытием гематоэнцефалического барьера [265]. Эксперимент проводился на крысах с глиомой F98. Животным вводили внутривенно или интракаротидно 300 мг/кг ^{18}F -ВРА и 1,5–7,5 мкг/кг Церепорт. Исследование показало, что интракаротидное введение Церепорта значительно увеличило поглощение бора опухолью.

Дополнительно проводились исследования разницы между внутривенной и интракаротидной инъекцией ^{18}F -ВРА и эффекта от нарушения гематоэнцефалического барьера [265]. Нарушение гематоэнцефалического барьера достигалось путем инфузии 25%-го раствора маннита через внутрен-

ную сонную артерию крыс с имплантированной глиомой F-98. Примерно 10 % животных погибли в течение 6–12 ч после нарушения гематоэнцефалического барьера в связи с отеком мозга. Концентрация ^{10}B измерялась при помощи плазменной атомно-эмиссионной спектрометрии. Результаты исследования показывают, что интракаротидное назначение и одновременное нарушение гематоэнцефалического барьера увеличивают концентрацию ^{10}B в опухоли, в результате опухолевые клетки получают более высокую дозу облучения, а у животных наблюдаются лучшие показатели выживаемости.

Также отмечается значительное увеличение поглощения борфенилаланина на модели глиомы С6 с предварительным использованием L-дигидроксифенилаланина (L-ДОПА) [266]. Исследование было предварительно проведено *in vitro* и затем *in vivo* на моделях опухолей животных. Накопление ВРА в клетках глиомы оценивалось радиоволновой диэлектрической спектроскопией с использованием L-ДОПА и без него. Исследованы два различных временных промежутка инкубации L-ДОПА (2 и 4 ч). Клетки глиомы были внедрены в мозг 25 крыс. Рост опухоли подтверждался с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Крысы были произвольно разделены на две экспериментальные группы, которым вводили ВРА во внутреннюю сонную артерию, но во второй – с предварительным внутрибрюшинным введением L-ДОПА за 24 ч до инфузии ВРА. Концентрация ВРА в ткани опухоли, нормальном мозге и в образцах крови оценивалась с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты исследований *in vitro* показали, что предварительное использование L-ДОПА вызывает значительное увеличение концентрации ВРА в клетках глиомы только после 4-часовой инкубации. В экспериментах *in vivo* отмечалось значительно более высокое накопление ВРА в тканях опухоли крыс при использовании L-ДОПА по сравнению с группой контроля. Однако никакого существенного различия в содержании ВРА в нормальном мозге и образцах крови между двумя группами животных не выявилось. Благодаря результатам этих исследований предложено использовать L-ДОПА в качестве агента, усиливающего накопление ВРА в злокачественных глиомах, для повышения эффективности БНЗТ.

Решение проблемы селективности также связывают с предварительным введением фенилаланина перед введением ВРА [267]. Это приводит, во-первых, к снижению уровня накопления ВРА в нормальных тканях мозга по сравнению с опухолевыми тканями. Так, результаты испытаний продемонстрировали, что предварительное введение фенилаланина в больших дозах уменьшает накопление ВРА в нормальных тканях мозга, способствуя снижению вероятности повреждения нормальных тканей мозга, уменьшая при этом вероятность таких осложнений, как постлучевой некроз. Во-вторых, фенилаланин способствует уменьшению дозы облучения, воздействующей на нормальный мозг, путем ингибирования внедрения борфенилаланина в нормальные клетки. Результаты экспериментов показали, что у группы животных, которым предварительно вводился фенилаланин, влияние дозы облучения уменьшалось почти на 40 % относительно показателей в контрольной группе.

Повышенное накопление BSH в опухоли головного мозга отмечается при его одновременном введении с бутионинсульфоксимином [268]. Накопление бора в тканях оценивалось с помощью модели опухоли 9L у крыс. Одновременное назначение BSH и бутионинсульфоксимином показало значительно более высокое накопление бора по сравнению с группой животных, которым этот препарат не вводился.

Результаты исследования биораспределения BSH, меченного ^{131}I , у мышей с меланомой B16 на фоне влияния инфракрасного света показали увеличение накопления ^{131}I -BSH во всех исследуемых тканях. Кроме того, комбинации инфракрасного излучения и вазоактивных препаратов, оказывающих сосудорасширяющий и сосудосуживающий эффект, могут увеличивать концентрацию BSH в опухолевой ткани [269]. Эти результаты продемонстрировали возможность использования ^{131}I -BSH для оценки динамики его накопления и выведения из опухоли и окружающих тканей в живом организме, что позволит в дальнейшем определять оптимальное время для проведения БНЗТ индивидуально для каждого пациента.

Следующее решение проблемы селективности доставки бора в клетки опухоли видится в разработке новых туморотропных носителей, обладающих большей по сравнению с современными носителями избирательностью [233]. В связи с этим активно изучается целесообразность и перспективность целевой доставки препарата с помощью нанотрубок из нитрида бора, борсодержащих аминокислот, конъюгированных с антителами к рецептору эпидермального фактора роста, моноклональных антител, липосом и иммунолипосом [270].

Липосомы часто используют в качестве механизмов доставки бора благодаря их свойству пассивно накапливаться в большинстве опухолей за счет повышенной проницаемости и сохранения эффекта [271]. Существующие нанотехнологии позволяют создавать липосомальные композиции различных биологически активных веществ и получать препараты с увеличенной биодоступностью, обладающие свойствами адресной доставки, устойчивостью к биодegradации и пониженной токсичностью [272, 273]. При разработке необходимых липосомальных композиций используются два основных подхода: 1) инкапсуляция в липосому водорастворимых соединений, например, боркаптата, 2) инкорпорация липофильного борсодержащего соединения в липидный бислой. Второй подход получил широкое распространение, так как позволяет решить проблемы с осмосом, возникающие при производстве липосом, инкапсулированных водными растворами борсодержащих соединений.

Точное и эффективное уничтожение клеток глиом с сохранением неизмененных нормальных клеток мозга представляет собой сложную задачу, обусловленную наличием дополнительного гематоэнцефалического барьера. Считается, что этот барьер является одним из факторов, влияющих на скорость поглощения бора. Интактность гематоэнцефалического барьера или незначительные его нарушения значительно снижают концентрацию боркаптата и эффективность БНЗТ. Согласно исследованиям способ введения, а также разрушение гематоэнцефалического барьера повышают по-

глошение бора и, как следствие, эффективность БНЗТ [274]. Борсодержащие носители способны проходить через гематоэнцефалический барьер по механизму трансмембранной диффузии и накапливаться в различных областях головного мозга [275]. Липосомы позволяют транспортировать борсодержащие препараты через гематоэнцефалический барьер за счет липопротеинов (переносчиков жиров и холестерина), которые сорбируются на наночастицах, способствуя их проникновению с помощью трансцитоза. Разработанные боронированные липиды на основе фосфотидилхолина [276] позволили собирать стабильные липосомы, вызывающие повышение концентрации бора в опухолевой ткани и значительное снижение объема опухоли после БНЗТ [277]. Не смотря на это, у липосом есть существенный недостаток. Они позволяют достичь эффективного, но не селективного поглощения соединений бора. В связи с этим липосомы конъюгируют с опухоль-специфичными лигандами. В качестве таких лигандов широко используются трансферрин и фолиевая кислота, рецепторы к которым характеризуются избыточной экспрессией в опухолевых клетках. Рецептор-опосредованный эндоцитоз таких липосом обеспечивает адресность поглощения и значительное повышение концентраций ^{10}B в опухолевой ткани и увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных в 1,5–2 раза [278]. Использование в качестве опухолеспецифичных лигандов антител к рецепторам эпидермального фактора роста или их фрагментов привело к созданию иммунолипосом, которые более чем в 8 раз эффективнее поглощались опухолевыми клетками [279]. Исследования свойств и механизма действий липосом как агентов доставки бора в опухоль, несомненно, является перспективным направлением [280]. Подробный обзор по липосомам представлен в главе 7 настоящей монографии.

Для эффективного лечения различных онкологических больных с применением БНЗТ необходимо применение борсодержащих препаратов в индивидуально подобранных концентрациях. В связи с этим стоит задача разработать технологию, позволяющую изучать динамику накопления бора непосредственно в организме, для того чтобы выбрать время начала лучевого воздействия и рассчитать поглощенную дозу в опухоли и окружающих тканях для конкретных онкологических больных. В настоящее время для определения концентрации бора используется ряд методов, на базе которых разрабатываются технологии подбора борсодержащего препарата для различных органов и тканей.

В методе масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой анализируемый образец в виде ультрадисперсного аэрозоля вводится в аргоновую плазму с характерной температурой около 1 эВ. В плазме анализируемый образец испаряется, распадается на атомы, которые переходят в возбужденное состояние и излучают фотоны с вполне определенной длиной волны, специфической для каждого химического элемента. Метод отличается высокой чувствительностью определения концентраций элементов – вплоть до 10^{-10} %.

Принцип мгновенной гамма-спектроскопии базируется на том, что реакция $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ сопровождается испусканием γ -кванта с энергией 478 кэВ.

Их поток пропорционален скорости реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, а следовательно, концентрации бора. Этот метод позволяет быстро измерить среднее содержание ^{10}B в макроскопических образцах. Он широко используется в исследованиях БНЗТ в течение многих лет [281–284].

α -Авторадиографию с высокой разрешающей способностью используют для определения концентрации бора в здоровых и опухолевых тканях животных. После введения бора тонкие образцы тканей хирургически удаляются, немедленно замораживаются и облучаются нейтронами. Продукты распада ядра бора после поглощения им нейтрона приводят к образованию треков, видимых под микроскопом после химического травления.

Нейтроннозахватная рентгенография подобна α -авторадиографии с той разницей, что распределение бора определяется интуитивно, по степени окрашивания образцов или при помощи денситометрического анализа [285, 286].

В методе масс-спектрометрии вторичных ионов анализируемый образец облучается сфокусированным пучком первичных ионов с энергией несколько килоэлектронвольт. Образующийся в результате пучок вторичных ионов анализируется с помощью масс-анализатора для определения элементного, изотопного или молекулярного состава поверхности.

Электронная спектроскопия энергетических потерь является разновидностью электронной спектроскопии, в которой исследуемая материя подвергается облучению моноэнергетичными электронами. В этом методе, разработанном Хиллиером и Бейкером в середине 1940-х годов [287], измеряются потери энергии неупругорассеянных электронов. Метод получил широкое распространение в 1990-х годах благодаря улучшению вакуумных технологий и микроскопов и в настоящее время является самым чувствительным неаналитическим методом обнаружения в биологической ткани легких элементов, таких как углерод, бор и даже фосфор [288, 289].

Магнитно-резонансная томография позволяет в принципе детектировать оба изотопа бора и, если с детектированием изотопа бор-11 проблем нет [290], то возможность точного определения концентрации изотопа бора-10 пока сомнительна [291].

В позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) регистрируются пары γ -квантов, рождающихся при аннигиляции позитронов с электронами. Позитроны возникают при позитронном β -распаде радионуклида, входящего в состав фармпрепарата, вводимого в организм перед обследованием. Оптимальным радионуклидом является фтор-18, и для исследований в области БНЗТ применяют борфенилаланин с прикрепленным ядром фтора-18 (^{18}F -ВРА). Так, например, исследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии показало, что концентрация ^{18}F -ВРА в глиобластоме в 4 раза больше, чем в неизмененном мозге [292]. Применение данного метода позволяет диагностировать те области, в которых происходит накопление бора, и создать оптимальный индивидуальный план облучения для каждого конкретного онкологического пациента.

Для подтверждения доставки, а также определения концентрации борсодержащих препаратов и распределения их в опухоли и здоровых тканях

разрабатываются способы меток борсодержащих молекул. Например, в исследовании Ядровской и др. [269] с помощью радиоактивной метки ^{131}I удалось оценить накопление ^{131}I -BSH в опухолях меланомы В-16 и в окружающих тканях у мышей. Радиоизотопная метка борсодержащих соединений дает возможность исследовать влияние агентов физической и химической природы на увеличение туморотропных свойств применяемых в клинической практике соединений. Благодаря использованию γ -камеры можно исследовать динамику накопления меченого борсодержащего соединения в опухоли и окружающих тканях непосредственно в организме больного, что исключает необходимость травматичного отбора образцов тканей [229].

Клинический результат БНЗТ во многом зависит от точности измерения концентрации бора в опухоли, окружающих тканях и венозной крови. Использование приведенных выше методов позволяет проводить исследования зависимости терапевтического эффекта от тех или иных условий распределения и концентрации препарата в тканях. Эти исследования идут по нескольким направлениям.

В работе Гударзи и др. [293] описано определение концентрации бора в конкретной анатомической структуре мозга с помощью метода α -автордиографии, когда образцы тканей подвергали воздействию тепловых нейтронов на тегеранском исследовательском реакторе, а затем с помощью оптического микроскопа анализировали изображения поверхности и количество полученных треков [294]. Исследование показало, что от момента инъекции концентрация бора возрастает во всех отделах мозга (переднем, среднем и заднем мозге), достигает максимального значения через 4 ч и далее уменьшается. Самая высокая концентрация бора наблюдается в передних отделах головного мозга, особенно в шишковидной железе [295], что может быть связано, по предположению ученых, с отсутствием гематоэнцефалического барьера.

Эффективность БНЗТ зависит не только от концентрации бора, но также и от локализации ^{10}B внутри клетки [295]. Этот вывод подтверждает ряд исследований, начиная с 1985 г. В связи с этим есть необходимость в исследовании локализации атомов бора в различные промежутки времени после введения в организм. Была показана внутриклеточная, а также внутриядерная локализация атомов бора в опухолевой ткани [296]. Также обнаружено высокое содержание бора во фракции цитоплазмы и внеклеточной жидкости [214]. Так, обнаружено, что в опухолевом материале пациентов, которым проводилась инфузия BSH за 18 ч до операции, около 60 % общего количества бора в ткани присутствует в цитоплазме и внеклеточной жидкости, а 21 % находится в ядерной фракции и 18 % в митохондриальной [298]. Эти результаты обратили внимание исследователей на условия проникновения бора в ядра опухолевых клеток пациентов, а также на условия, способствующие высокому содержанию бора во внеклеточной жидкости [241].

В исследовании, проведенном на бестимусных мышах [244], животным дважды вводили BSH внутрибрюшинно в 1 мл раствора: 200 мг/кг (113,2 мг ^{10}B /кг). Через 2,5 ч после инъекции BSH концентрация ^{10}B со-

ставляла: в крови – 16 ± 8 мкг/г, высокая – в почках (26 ± 20 мкг/г) и печени (20 ± 12 мкг/г), в легких, коже, селезенке, костной ткани, яичках и в сердце – от 11 до 4,7 мкг/г. Низкое содержание бора было обнаружено в жировой ткани ($2,1 \pm 2,4$ мкг/г), мышцах ($1,9 \pm 1,2$ мкг/г) и мозге ($1,0 \pm 0,8$ мкг/г).

Исследование интенсивности накопления BSH у собак показало, что через 2, 6 и 12 ч после инфузии BSH содержание препарата в костной ткани, коже головы и слизистой оболочке полости рта было ниже, чем в крови, на 30 %, в гипофизе и языке – на 50, в мышцах – на 25 % [299]. За рассматриваемый период времени коэффициент отношения концентраций ткань/кровь был примерно постоянным.

Таким образом, для успеха лечения методом БНЗТ необходимо учитывать состояние печени, почек, а также крови, поскольку именно в этих частях организма BSH имеет высокую концентрацию.

Для оценки концентрации BSH в различных типах опухолей были созданы их модели у собак [299]. Гистология опухолей была следующей: астроцитомы (протопластическая, фибриллярная и диффузная (6 случаев)), менингиомы (7 случаев), аденокарциномы гипофиза (7 случаев), папилломы сосудистого сплетения (5 случаев), носовые аденокарциномы (3 случая) и другие опухоли (2 случая). Накопление бора было определено как $35,6 \pm 4,6$ мкг/г в тканях через 2 ч ($n = 15$), $22,5 \pm 6,0$ мкг/г через 6 ч ($n = 9$) и $7,0 \pm 1,1$ мкг/г через 12 ч ($n = 6$). С течением времени концентрация боркаптата в ткани опухоли постепенно снижалась и составляла около 50 % от его концентрации в крови. Полученные данные о том, что максимальные концентрации боркаптата в различных типах опухоли наблюдаются спустя 2 ч после инъекции, позволяют считать двухчасовой интервал между введением BSH и проведением БНЗТ наиболее оптимальным.

Транспортировка ВРА и его дальнейший метаболизм изучались на клеточной линии меланомы человека, полученной из первичной энуклеированной опухоли. Результаты показали, что ВРА активно транспортируется в клетки меланомы, но не метаболизируется в них [300].

Механизм транспортировки ВРА через мембрану клетки был исследован *in vitro* с использованием клеток глиосаркомы крысы. Результаты подтверждают гипотезу о том, что ВРА активно проникает в клетки с помощью транспортной системы аминокислот. Кроме того, транспортировка ВРА может быть дополнительно стимулирована аминокислотами, преаккумулированными в клетке посредством транспортных систем [299]. Например, предварительная инкубация клеток меланомы мышей с незаменимой аминокислотой L-тирозином до внесения в ростовую среду ВРА увеличивает внутриклеточную концентрацию бора в 3 раза [300].

В исследовании распределения ВРА в тканях и органах на мышинной модели [22] через 1,5 ч после внутрибрюшинной инъекции комплекса ВРА – фруктоза в дозе 700 мг/кг ($33,4$ мг $^{10}\text{В}$ /кг) максимальные концентрации $^{10}\text{В}$ определялись в почках ($37,8$ мкг/г), средние концентрации (~ 10 мкг/г) – в крови, мышцах, сердце, яичках, легких, печени, костной ткани. В голов-

ном мозге концентрация ВРА составила 5,4 мкг/г. Учитывая высокие концентрации ^{10}B в почках, можно говорить о риске их поражения во время облучения. С целью адекватной защиты здоровых тканей исследуемых животных на период проведения облучения требуется использование специально разработанных контейнеров, в которых поток нейтронов будет воздействовать преимущественно на зону интереса.

Изучалась избирательная доставка ВРА на модели саркомы мягких тканей у крыс при внутрибрюшинной инъекции (300, 600 и 1200 мг/кг) [303]. Нейтронозахватный радиологический анализ показал, что спустя 6 ч после внутрибрюшинной инъекции ВРА в дозе 600 мг/кг соотношение опухоль/мышечная ткань составило 13 ± 4 , а соотношение опухоль/кровь – $15 \pm 3,6$. Содержание ^{10}B в опухоли 36 ± 4 мкг/г.

В качестве модели для изучения фармакокинетики ВРА и его распределения в тканях опухоли может быть использована интрацеребрально имплантированная линия клеток человеческой меланомы [304]. Через шесть часов после внутрибрюшинного введения 120 мг ^{10}B -обогащенного раствора ^{18}F -ВРА крысам содержание ^{10}B составило 23,7 мкг/г в опухоли, 9,4 мкг/г в крови и 8,4 мкг/г в нормальных тканях мозга. Также оценивали биораспределение ^{18}F -ВРА на спинном мозге крыс *in vivo*. Отношение концентраций бора в крови по сравнению с содержанием в тканях мозга увеличивалось с более высокими дозами, достигая значения 10 через 1 ч после инфузии 1600 мг/кг и 3 через 3 ч [305]. Представленные в работе результаты указывают на преимущества использования высоких доз ВРА для лечения методом БНЗТ.

Активно изучаются фармакокинетика и распределение в тканях ВРА на модели опухоли головного мозга у лабораторных животных. После введения ВРА и проведения БНЗТ отмечается увеличение продолжительности жизни животных с внутрицеребрально имплантированными линиями клеток человеческой меланомы, глиосаркомы [29, 306].

Проводились исследования отдельного и совместного применения ВРА и BSH на мышинной саркоме. В одном исследовании на мышинной саркоме продемонстрировано эффективное поглощение бора опухолевыми клетками и показано гетерогенное субклеточное микрораспределение ^{10}B после инфузии ВРА [259]. В другом исследовании [261] использовали мышей недельного возраста с имплантированной мультиформной глиобластомой U87MG и человеческой саркомой S3. Фрагменты опухоли диаметром 2–3 мм были пересажены подкожно в грудные клетки мышей. Интраперитонеально вводили BSH в дозе 200 мг на 1 кг массы тела (113,18 мг ^{10}B на 1 кг массы тела), ^{18}F -ВРА в дозе 700 мг на 1 кг массы тела (^{10}B / кг на 33,36 мг). Используемые дозы в два раза превышали рекомендованные для терапии EORTC [307]. Ткань и образцы крови были забраны спустя 1,5 ч после инъекции ^{18}F -ВРА и спустя 2,5 ч после инъекции BSH. Образцы крови получены путем внутрисердечной катетеризации. Измерения концентрации ^{10}B проводились с помощью быстрой γ -спектроскопии. После инъекции BSH отношение концентрации ^{10}B в неопластических тканях к концентрации ^{10}B в нормальных тканях мозга было высоким. Самое высокое отношение

концентраций ^{10}B наблюдалось в отношении глиобластома/нормальные ткани мозга. После инъекции ВРА отношение концентрации ^{10}B в опухолях U87MG и S3 к концентрации ^{10}B в нормальном мозге составило примерно 3 : 1, что ниже по сравнению с BSH. Последовательная инъекция обоих борсодержащих препаратов не улучшила отношение концентраций ^{10}B между опухолями и мозгом – 4 : 3. Более высокое отношение концентрации ^{10}B между саркомой и мышечной тканью отмечалось после инъекции BSH, но значительно ниже после инъекции ВРА или инъекции обоих препаратов. Соотношение концентраций ^{10}B в клетках саркомы и клетках нормального мозга было также самым высоким после инъекции BSH, промежуточным после совместного применения BSH и ВРА и самым низким после инъекции ВРА. Данное исследование показало, что ВРА и BSH накапливаются в опухолевой ткани в оптимальных концентрациях, рекомендуемых для проведения БНЗТ по протоколу EORTC. Кроме того, для успешной терапии глиальных опухолей может быть использована комбинация этих агентов.

Для оценки эффективности нейтрон-захватной терапии в отношении метастазов может быть создана их модель в легких с использованием лабораторных животных [308]. В данном исследовании в качестве клеточной культуры использовалась линия клеток рака толстой кишки, которые были введены в нижнюю полую вену крысы. Тривиллин и др. [309] адаптировали эту модель и провели расширенное исследование биораспределения ^{10}B по различным протоколам и способам введения.

Клинический интерес к БНЗТ сфокусирован на терапии глиом и меланом [234]. Эта методика также может применяться при лечении прогрессирующих или метастатических опухолей, например, при опухолях, инфильтрирующих нервную, костную и другие ткани, не позволяющих выполнить достаточную радикальную хирургию, а также при преодолении радиорезистентности опухолей [219, 310]. Злокачественные глиомы являются наиболее распространенными опухолями у взрослого населения и включают целый спектр видов, различных по уровню клеточной дифференциации и злокачественности. Так, глиобластома – наиболее распространенная (60 % от всех первичных опухолей) и злокачественная опухоль центральной нервной системы у взрослых (выживаемость около одного года после постановки диагноза).

Выявлено, что последовательное изменение генов является основным патогенетическим путем развития первичной глиобластомы. Мутации в генах могут приводить к потере гетерозиготности, играющей важную роль в развитии глиобластом [311, 312]. Считается, что мутации могут служить новыми прогностическими факторами наряду с клиническими факторами прогноза и открывают новые перспективы и подходы в лечении глиальных опухолей [313]. Глиобластома может развиваться первично или в результате трансформации фибриллярных астроцитов (II градация злокачественности) или анапластических астроцитов (III градация злокачественности) [314]. Первичная глиобластома преимущественно встречается у лиц в возрасте старше 50 лет (60 %). Для нее характерен, как правило, непродолжительный анамнез заболевания. Это может быть связано с процессом обра-

зования дополнительных копий участков хромосомной ДНК, который встречается в 40 % всех случаев первичных глиобластом [315] и также зависит от возраста пациентов, так как практически не встречается у пациентов моложе 35 лет [316].

Вторичная глиобластома чаще развивается у лиц моложе 45 лет. Трансформация опухоли в глиобластому может длиться от 1 до 10 лет (в среднем 4–5 лет). Исследования показали, что мутация генов является основным событием, играющим роль в развитии вторичной глиобластомы. Эти мутации выявляются в 2/3 случаев образования опухолей, предшествующих вторичной глиобластоме, и редко выявляются при первичной глиобластоме (менее 30 % случаев) [235].

Злокачественные новообразования глиальной ткани характеризуются мощным инвазивным фенотипом, отсутствием четких границ распространения опухоли и способностью к рецидиву после хирургического удаления, что создает трудности в ее терапии. При лечении злокачественных опухолей головного мозга наибольшее прогностическое значение имеет объем остаточной опухоли после хирургического лечения. К другим факторам, влияющим на прогноз лечения, относят возраст пациентов, их функциональное состояние до операции, наличие сопутствующей патологии, гистологические характеристики опухоли, локализацию опухоли и др. Терапевтический эффект лечения глиом методом БНЗТ зависит от дозы и концентрации препарата. Используемые на сегодня агенты доставки ^{10}B доказали свою эффективность в нейтронозахватной терапии различных типов опухолей, однако не являются достаточно опухолеспецифическими, поскольку существенное значение имеет не только средний уровень концентрации препарата в опухоли, но и равномерность его распределения. Проблема недостаточной селективности доставки ^{10}B к опухоли может быть решена использованием инновационных туморотропных носителей ^{10}B , которые позволят существенно повысить градиент концентрации бора на границе опухоли и здоровой ткани.

Глава 7

ЛИПОСОМЫ КАК СРЕДСТВО СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДОСТАВКИ ¹⁰В

Наиболее перспективным направлением в разработке систем направленной доставки бора в опухолевые клетки, как указывалось в главе 6, является использование липосом. К настоящему времени накоплен большой объем знаний, позволяющий создавать широкое многообразие липосом, обладающих различными характеристиками. Возможность варьирования состава липидной мембраны, различных способов модификации поверхности, присоединения лигандов и антител, включения в каждую липосому большого количества гидрофильных и липофильных соединений бора выводит их на лидирующие позиции в перспективе создания высокоэффективных фармакологических препаратов для доставки терапевтических доз бора. Даже без направляющих лигандов липосомы способны проникать через разрушенные участки гематоэнцефалического барьера и накапливаться в опухолевых тканях. Вместе с тем гематоэнцефалический барьер является надежной защитой от проникновения борсодержащих липосом в здоровые клетки мозга. Структурные особенности липосом превращают их практически в идеальное средство для направленной доставки лекарственных препаратов в клетки и ткани [317–319]. Существующие нанотехнологии позволяют не только создавать липосомальные композиции различных биологически активных веществ, но и получать препараты с увеличенной биодоступностью, обладающие свойствами адресной доставки, устойчивостью к биodeградации и пониженной токсичностью [272, 273]. Липосомальные композиции обладают тропностью к митохондриям, ядрам, эндоплазматическому ретикулуму, лизосомам [320–322]. Благодаря тому, что доставка биологически активных веществ идет в определенные органеллы, терапевтический эффект препарата многократно усиливается [323].

Липосомы впервые описаны в 1964 г. английским ученым Бенхемом. Он показал, что в водной среде фосфолипиды образуют дисперсию, состоящую из округлых частиц, образованных несколькими слоями мембран [324, 325]. Липосомы структурно и композиционно близки клеточным органеллам. С середины 70-х годов прошлого столетия их стали рассматривать как важное средство доставки биологически активных веществ непосредственно в клетки, поскольку, как показали эксперименты, они легко проникают в клетки, доставляя в них свое содержимое. Исследования выявили, что это обусловлено структурными особенностями липосом, делающими их универсальным контейнером для гидрофобных и гидрофильных веществ. Гидрофильные вещества локализуются в водном ядре липосом, а липофиль-

ные включаются в состав мембраны. Кроме того, некоторые биологически активные вещества сорбируются на поверхности мембраны либо ковалентно связываются с ней. Еще одной особенностью липосом является их свойство самосборки. В водной среде липиды вначале самоорганизуются в мембраны, края которых замыкаются с образованием везикул. Происходит это следующим образом: полярные молекулы липидов ориентируются полярными головками в направлении водной среды, при этом гидрофобные хвосты ближайших молекул притягиваются друг к другу. В результате образуется элементарная бислоенная мембрана, термодинамически неустойчивая в водной среде, и ее стороны образуют замкнутые сферические структуры – липосомы.

Процесс самосборки липосомы обусловлен рядом свойств молекул липидов, проявляющихся в водной среде (рис. 80). Именно благодаря этим свойствам молекулы липидов приобретают упорядоченное расположение. Прежде всего, гидрофильность определяется наличием полярной «головки», а гидрофобность – присутствием в составе молекулы двух неполярных «хвостов», представленных остатками жирных кислот. В водной среде полярные головки взаимодействуют с полярными молекулами воды, а жирные остатки соседних молекул взаимодействуют между собой за счет гидрофобного взаимодействия. В результате образуется липидный бислой, в котором полярные концы молекул липидов ориентированы к водному слою. При встряхивании липидного края бислои взаимодействуют между собой с образованием замкнутых мембранных структур. В обычных условиях чаще всего образуются так называемые мультиламеллярные везикулы – частицы округлой формы диаметром 5–10 мкм, содержащие несколько десятков слоев

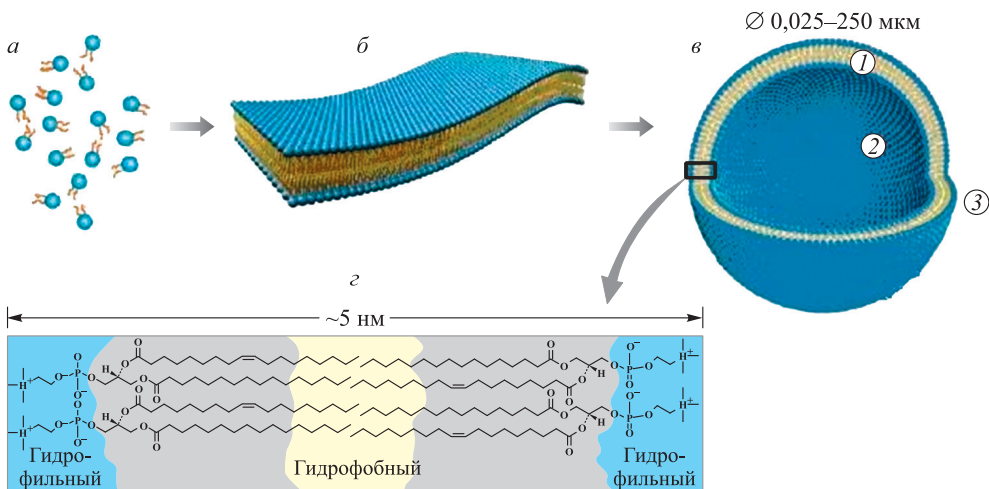


Рис. 80. Самосборка липосом из смеси липидов в водной среде: *а* – молекулы липидов, *б* – бислоенная липидная мембрана, *в* – липосома (1 – липидный бислой; 2 – внутренний объем; 3 – внешняя среда), *г* – молекулярное строение бислоенной мембраны [326]

липидных мембран. Они являются термодинамически устойчивыми структурами, однако не получили широкого распространения из-за гетерогенности размера, малого полезного объема и быстрого поглощения из кровотока клетками ретикулоэндотелиальной системы. Гораздо большее распространение в научных исследованиях получили малые однослойные липосомы, которые чаще всего получают из мультислойных везикул путем воздействия ультразвука или экструзией через фильтры с заданным размером пор.

Для повышения тропности липосом к определенным органам и тканям липосомы изготавливают из фосфолипидов и гликолипидов, полученных из этих органов. Согласно данным, представленным в работе [327], наилучшим гликолипидом для липосом в отношении их переноса в ткани головного мозга и печени является сульфатид, в ткани селезенки – ганглиозиды, в ткани легких – сфингомиелин. Человеческий α -интерферон, иммобилизованный в липосомы, мембрана которых построена из фосфатидилхолина, холестерина и сульфатида, после внутрибрюшинного введения в большей степени обнаруживается в крови, печени, селезенке и опухолевой ткани мозга [328].

В качестве транспортного контейнера липосомы обладают широким спектром позитивных свойств. Вещество, заключенное в липосомы, изолировано от биологических жидкостей липидной мембраной. В результате оно защищено от ферментов и других компонентов крови и тканей, способных оказывать агрессивное воздействие на его молекулы. С другой стороны, в случае токсичных биологически активных веществ мембрана липосом препятствует их выходу в системный кровоток, что снижает общий токсический эффект.

Свойства липосом позволяют заключать в них большие концентрации действующих веществ, создавать из них наиболее эффективные смеси. Важно, что в этом случае вещества доставляются и высвобождаются в необходимом для терапии месте. Другим преимуществом липосом является отсутствие у них собственной токсичности. Более того, даже «пустые» липосомы обладают терапевтическими свойствами за счет наличия в их структуре эссенциальных липидов [329, 330].

Основанием современных классификаций липосом служат их размер и структура. Сегодня широко признаны две классификации липосом: по размеру и мембранной структуре и исключительно по их структуре. По размеру и мембранной структуре выделяют малые однослойные липосомы размером от 0,02 до 0,3 мкм, большие однослойные везикулы размером 0,2–1,0 мкм, гигантские однослойные размером более 1 мкм [326]. Однослойные липосомы используются для создания фармацевтических липосомальных препаратов. Многослойные везикулы в фармации используются реже, но зато их часто применяют в косметологии.

Широко применяются обычные, или классические, липосомы без модификации поверхности. В их состав могут быть введены как гидрофильные, так и гидрофобные лекарства (рис. 81). При включении в состав липосомальной мембраны высокомолекулярных гидрофильных молекул, на-

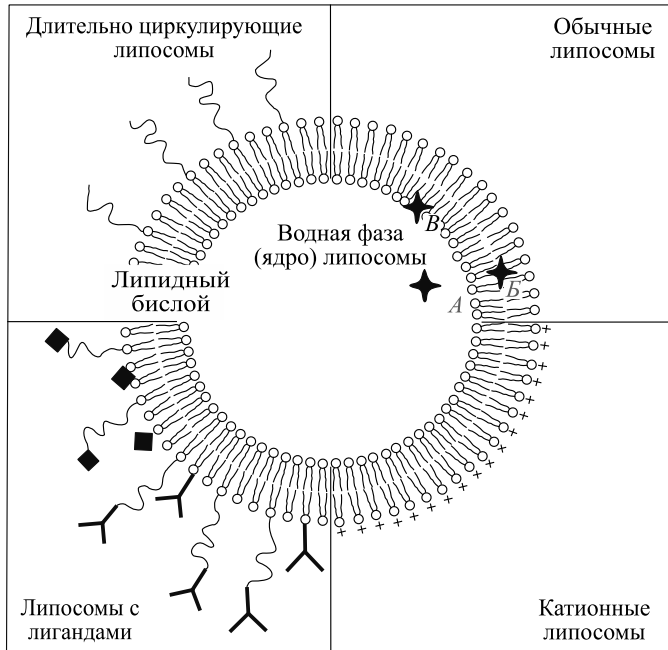


Рис. 81. Структурный состав различных липосом. Гидрофильные препараты (*A*) заключены во внутренней водной фазе липосом; липофильные лекарственные средства (*B*) включены в липидный бислой липосом (*B*). У обычных липосом мембрана состоит исключительно из липидов. Длительно циркулирующие липосомы, кроме обычных липидов, содержат в своей мембране гидрофильный полимер, который обращен к поверхности липосом. Лиганды в составе липосомальных мембран соединены непосредственно с поверхностью липосом либо с концами молекулы гидрофильного полимера. Катионные липосомы содержат в составе своей мембраны липиды с положительным зарядом головки [331]

пример таких, как полиэтиленгликоль, образуются липосомы с повышенной длительностью циркуляции в кровотоке – стерически стабилизированные липосомы, а при включении большого количества положительно заряженных липидов образуются катионные липосомы, имеющие особенности во взаимодействии с клетками и внутриклеточном распределении. В случае наличия на поверхности липосомальной мембраны лигандов или антител, обладающих тропностью к рецепторам или специфическим молекулам на внешней поверхности цитоплазматической мембраны клеток, образуются нацеленные липосомы. Последние избирательно связываются с определенными типами клеток, осуществляя направленный транспорт заключенных в них веществ.

Оптимальные характеристики липосом достигаются путем варьирования липидного состава липосомальных мембран, выбора подходящих температур фазовых переходов липидов, структурной жесткости мембраны, заряда поверхности и размера. Немаловажным свойством липосом является

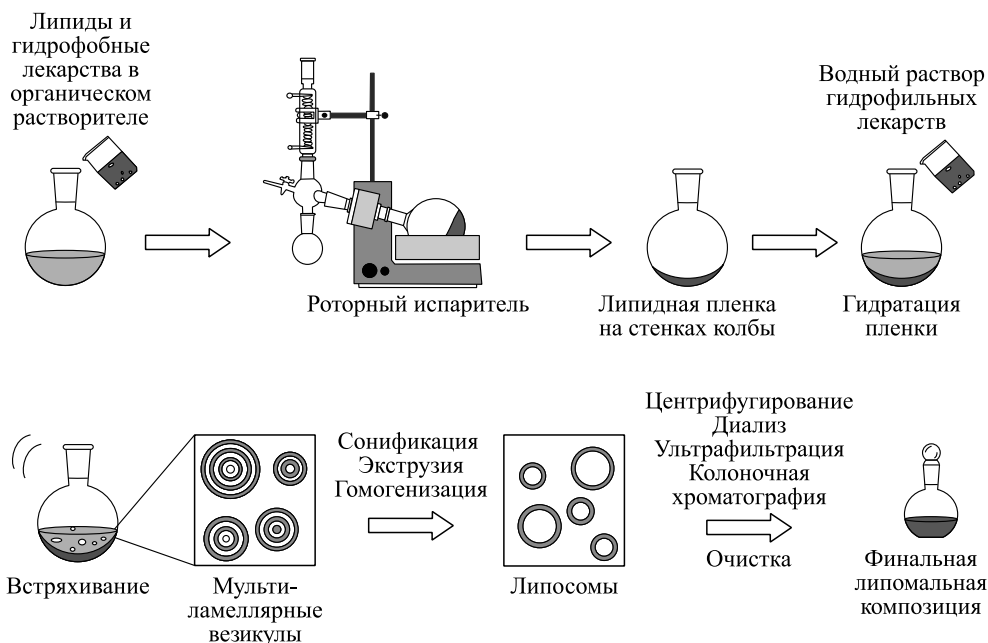


Рис. 82. Получение липосом из мультиламеллярных везикул путем механического воздействия [331]

возможность высвобождения включенных в них веществ в нужном месте за счет реакции на изменение температуры, кислотности среды и других ее характеристик [317]. Не остается без внимания возможность модификации поверхности липосом включением в их состав полиэтиленгликоля, полиэтиленоксида, антител, ферментов и других соединений для повышения длительности циркуляции в крови, модификации биологических свойств наночастиц, таргетинга по отношению к определенному типу клеток или тканей.

Несмотря на множество способов получения липосом [331, 332], широкое распространение получили лишь несколько: экструзия, сонификация и гомогенизация при высоком давлении (рис. 82). Во всех способах процесс начинается с получения мультиламеллярных везикул за счет интенсивного встряхивания гидратированных липидов либо гидратирования липидной пленки.

Получение липосом из липидной пленки – процесс, хорошо поддающийся стандартизации и позволяющий получать частицы с прогнозируемыми свойствами. Для образования липидной пленки в колбу ротационного испарителя вносится раствор липида в органическом растворителе. В случае, если включаемое в липосомы вещество является гидрофобным, его также добавляют в колбу в виде раствора. В качестве растворителя обычно используют хлороформ либо смесь хлороформ–метанол. Электрический заряд образующихся частиц определяется зарядом липидов, но может модифицироваться включенными веществами. По заряду поверхности липосом

выделяют нейтральные, катионные и анионные липосомы, образованные соответствующими липидами. Современная промышленность выпускает большой спектр липидов с широким диапазоном значений заряда головки молекул.

Для получения мембраны обычно используют смесь липидов. Это позволяет создавать липосомы с определенными характеристиками заряда, структурной жесткости и других качеств. Увеличение структурной жесткости липосом достигается за счет ввода в их состав холестерина, который растворяется в гидрофобной части липосомальной мембраны, снижая подвижность молекул и тем самым стабилизируя ее структуру. После тщательного растворения и перемешивания необходимых компонентов в колбе растворитель удаляют в условиях вакуума при вращающейся колбе ротационного испарителя. В результате испарения растворителя на внутренней поверхности колбы образуется липидная пленка. Затем в колбу добавляют водную среду, содержащую необходимые компоненты. В случае использования гидрофильных действующих веществ их также вводят в состав водного раствора. Колбу тщательно встряхивают до полного отслоения от ее стенки липидной пленки. В результате образуется водная суспензия, состоящая из мультиламеллярных везикул. Для увеличения стабильности мембран везикул суспензию подвергают нескольким, обычно десяти, циклам замораживания–оттаивания.

Одним из распространенных способов получения малых однослойных липосом является сонификация, менее трудоемкая по сравнению с экструзией. Применяемый способ основан на использовании ультразвукового излучения для измельчения мультиламеллярных везикул. Озвучивание производят в толстостенных кварцевых стаканах или пробирках. Обычно излучатель помещают непосредственно в суспензию везикул. Размер образующихся липосом регулируют мощностью излучателя и длительностью воздействия, при этом высокая мощность излучения может вызывать деструкцию некоторых липидов и белков [333]. Для снижения разрушающего воздействия излучения сонификацию выполняют при охлаждении и в среде инертного газа. Иногда применяют альтернативный вариант сонификации: пробирку с мультиламеллярными везикулами помещают в отдельную емкость с водой, в которую погружают излучатель для более мягкого воздействия на суспензию. Этот способ пригоден для особо «нежных» молекул. Условия сонификации, такие как мощность излучения, его длительность, температура среды, необходимость инертной среды, подбирают экспериментально в зависимости от заданного конечного размера липосом и липидного состава бислоя.

Для получения липосом методом экструзии суспензию мультиламеллярных везикул многократно пропускают через специальные фильтры с калиброванным размером пор. Для этих целей используют либо специальную насадку на шприцы, либо специальный прибор – экструдер. При использовании экструдера избыточное давление создается инертным газом. Обычно выполняют от 10 до 20 циклов экструзии. Размер полученных липосом немногим больше диаметра пор фильтра. Так, при размерах пор 100 нм размер

липосом обычно составляет около 123–126 нм. При уменьшении диаметра пор фильтра значительно возрастает необходимое избыточное давление для экструзии, особенно в случае жестких липосом. Преодоление проблемы возможно путем увеличения температуры суспензии и давления. В случае, если и эти способы не дают результатов, можно вначале выполнять экструзию с фильтрами с большим размером пор, получая из мультиламеллярных везикул липосомы с большим диаметром, а затем установить в экструдер фильтры с порами необходимого размера. Так же как при сонификации, конечные характеристики липосом зависят от условий выполнения процесса [334], поэтому все параметры процесса подбираются экспериментально. По сравнению с сонификацией экструзия более трудоемка, но она является более мягкой процедурой, обеспечивающей лучшую сохранность молекул. В частности, снижается активность процессов перекисного окисления липидов липосом [335]. Показано, что липосомы, полученные экструзией и сонификацией, обладают несколько различными свойствами [336].

В настоящее время в практику введен еще один метод получения липосом – гомогенизация под высоким давлением. В данном случае мультиламеллярные везикулы измельчаются путем прокачки суспензии через узкий щелевой зазор или через трубки малого диаметра под высоким давлением. При этом резко возрастают скорость и турбулентность потока, частицы испытывают большие напряжения среза, и кроме того из-за мгновенного падения давления, ниже давления пара жидкости, возникает эффект кавитации, который играет решающую роль в процессе измельчения частиц. Для дальнейшего уменьшения размера частиц выполняют несколько циклов гомогенизации. Этот метод позволяет получать липосомы с минимальным размером – около 20 нм [337].

Для загрузки липосом действующими веществами используют активные и пассивные способы. При пассивном методе загрузки действующие вещества добавляют в среду на различных этапах получения липосом. При использовании липофильных веществ их обычно растворяют вместе с липидами на этапе получения липидной пленки. Считается, что в этом случае все действующее вещество включается в состав получаемой в дальнейшем липосомальной мембраны. Однако наличие биологически активных веществ в ее составе может изменять характеристики липосом, например жесткость мембраны, ее заряд и проницаемость. Гидрофильные вещества добавляют в водную среду на этапе гидратации липидной пленки при получении мультиламеллярных везикул. При образовании замкнутых везикул водная среда вместе с действующими веществами заключается в состав мультиламеллярных везикул. Предполагается, что состав водной фазы в липосомах идентичен составу водной среды снаружи. Использование многократных циклов замораживания–оттаивания суспензии липосом способствует увеличению включения действующих веществ внутрь частиц. Для веществ, с трудом включающихся в состав липосом, облегчают процесс химической модификацией действующих молекул. Например, присоединение к молекуле остатков жирных кислот придает ей гидрофобные свойства, а соединение с полярными молекулами – гидрофильные.

Активный способ загрузки липосом состоит в том, что вначале формируются липосомы, обладающие определенным трансмембранным градиентом. Такими градиентами могут быть электрический потенциал, разность кислотности среды, концентрация сульфата аммония и др. Загружаемые вещества во внешнем растворе должны легко проходить через мембрану липосом, а затем внутри липосомы подвергаться химической трансформации или диссоциации, изменяющим свойства молекулы. Образованные молекулы теряют способность проходить обратно через мембрану. В результате происходит накопление действующих веществ в водном ядре липосом. Таким способом удается включить в их состав до 95–99 % действующих веществ от их исходного количества в растворе [338].

В случае использования для инкапсуляции в липосомы гидрофильных действующих веществ может возникнуть необходимость удаления невключившихся биологически активных веществ из экстралипосомальной среды. Для этих целей используют четыре метода: ультрацентрифугирование, диализ, колоночную хроматографию и ультрафильтрацию. При ультрацентрифугировании липосомальную суспензию центрифугируют при больших оборотах ускорения – до $2 \cdot 10^5$ g. В этих условиях липосомальная фракция переходит в осадок, супернатант сливают и липосомальную фракцию ресуспендируют в необходимой среде. При диализе липосомальную суспензию помещают в мешочек из полупроницаемой мембраны, который погружают в чистую среду. Экстралипосомальные биологически активные вещества по градиенту концентрации диффундируют через поры мембраны в среду, а липосомы остаются внутри мешочка. При колоночной хроматографии колонку заполняют гелем, удерживающим липосомы. Суспензию липосом переносят в колонку и выполняют процедуру хроматографии. Фракцию липосом собирают в отдельные емкости. Метод ультрафильтрации предполагает отделение мелких частиц из суспензии или коллоидных растворов с использованием фильтрации под давлением. Малые молекулы, ионы и вода продавливаются через полупроницаемую мембрану в направлении, противоположном градиенту концентрации, а крупные молекулы и липосомы через мембрану не проходят.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛИПОСОМ С КЛЕТКАМИ

Существует несколько типов взаимодействия липосом с клетками [339]. Путь, по которому липосомальная наночастица входит в клетку, зависит от ее размера, поверхностного заряда и состава, а также от типа клеток, с которыми она взаимодействует. Общими для всех видов наночастиц способами являются клатрин-опосредованное поглощение, поглощение при участии кавеол, пиноцитоз и фагоцитоз.

Клатрин-опосредованный путь предполагает, что внутриклеточная доставка липосом является типичной для липосом малого размера (около 100 нм) [340]. При взаимодействии липосом с рецепторами на поверхности цитоплазматической мембраны три молекулы клатрина, находящиеся с внутренней стороны мембраны, полимеризуются с образованием на поверхно-

сти «клатриновой ямы». В результате этого процесса липосомы оказываются внутри этой ямы. Затем края замыкаются, и липосомы оказываются внутри клетки в составе эндосомы.

Более крупные частицы (около 500 нм) поглощаются при участии кавеол, которые представляют собой вогнутости на поверхности клеток, через которые при участии белка кавеолина происходит поглощение липосом [341, 342].

Пиноцитоз представляет собой неспецифический захват клеточной поверхностью жидкости с содержащимися в ней веществами. Вместе с водной средой в цитозоль клеток попадают и липосомы. Макропиноцитоз регулируется через обратимую полимеризацию актина и по своим свойствам близок к фагоцитозу, который наиболее развит в макрофагах, однако способность к такому типу поглощения в некоторой степени сохраняют почти все типы клеток [340].

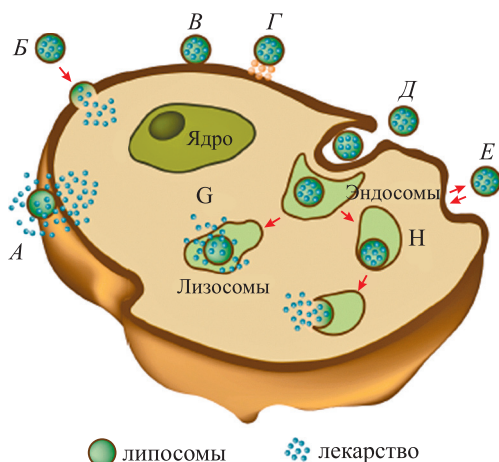
Фагоцитозом [343] обладают такие фагоциты, как макрофаги, дендритные клетки и моноциты. В этом случае выросты цитоплазмы охватывают крупные частицы (например, бактерии, апоптотические и мертвые клетки), которые ранее были покрыты опсонинами. Опсонизированные частицы связываются с рецепторами на поверхности макрофагов и после захвата выростами цитоплазмы оказываются в клетках. Для липосом возможно прямое, без участия опсонинов, взаимодействие с рецепторами с тем же результатом.

Кроме представленных выше общих для наночастиц и макромолекул путей поглощения липосомам существует еще несколько специфических типов взаимодействия с клетками (рис. 83) [332, 344]:

– связывание с рецепторами – при наличии на поверхности липосом векторных молекул происходит взаимодействие с рецепторами или антигенами цитоплазматической мембраны;

– электростатическое взаимодействие – при наличии на поверхности липосомы и цитоплазматической мембраны электрического заряда происходит электростатическое притягивание или отталкивание липосом;

Рис. 83. Специфические для липосом пути взаимодействия с клетками. *А* – увеличение проницаемости липосомальной мембраны после контакта с плазмалеммой; *Б* – слияние; *В* – электростатическое взаимодействие; *Г* – взаимодействие с рецепторами на цитоплазматической мембране; *Д* – эндоцитоз; *Е* – обмен липидами и другими гидрофобными компонентами [344]



– слияние – происходит непосредственный контакт липосомальной мембраны с цитоплазматической мембраной клетки. Площадь контакта быстро увеличивается с образованием единой мембраны между клеткой и липосомой. Затем общая мембрана разрывается, при этом гидрофильное содержимое липосомы изливается в цитоплазму, а липосомальная мембрана становится частью плазмалеммы;

– увеличение проницаемости липосомальной мембраны – после контакта липосомальной мембраны с плазматической происходит увеличение проницаемости липосомальной мембраны с выходом гидрофильного содержимого наружу;

– обмен липидами между липосомальной и цитоплазматической мембранами – при контакте липосомальной мембраны с плазматической мембраной в месте контакта возможен обмен липидами. В результате этого обмена меняется липидный состав обеих мембран. Теоретически возможен перенос веществ, находящихся в липосомальной мембране, в плазмалемму, но этот процесс пока не получил экспериментального подтверждения;

– эндоцитоз – эндоцитоз через кавеолы, клатриновый путь, фагоцитоз, пиноцитоз и другие пути поглощения частиц для липосом протекают по тем же механизмам, что и для других частиц.

ПОГЛОЩЕНИЕ ЛИПОСОМ РЕТИКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМОЙ

Использование липосом как транспорта веществ имеет два ограничения. Первое связано со скоростью поглощения частиц в кровяном русле клетками ретикулоэндотелиальной системы, прежде всего в печени и селезенке. В результате происходит поглощение обычных липосом из кровотока в течение 40–120 мин. Между тем накопление действующих веществ идет именно в этих органах. Эта ситуация связана со вторым ограничением. Причина усиления фагоцитоза тканевыми макрофагами в том, что при попадании липосом в кровяной поток на поверхности липидной мембраны сорбируются белки крови – опсонины. Они представляют собой иммуноглобулины, белки острой фазы, липополисахаридсвязывающие протеины и др. В результате опсонизации липосомы распознаются как чужеродные частицы и поглощаются макрофагами.

Разработано несколько путей преодоления этих ограничений. Простейшим и эффективным способом является местное введение липосом непосредственно в очаг поражения [345, 346]. Но и в этом случае липосомы быстро «вымываются» током крови. Другим способом снижения поглощения липосом макрофагами является их дробное введение: перед основной инъекцией липосом с действующими веществами в кровяной поток вводятся пустые липосомы. В результате происходит частичное «насыщение» клеток ретикулоэндотелиальной системы. Благодаря этому введенная новая партия липосом поглощается макрофагами с гораздо меньшей интенсивностью [332]. Увеличению длительности циркуляции липосом в кровяном потоке также способствует уменьшение размера липосом и увеличение их структурной жесткости, например, путем введения холестерина, моноси-

алоганглиозида, фосфатидилинозита. Показано, что таким образом возможно значительно увеличить длительность циркуляции липосом в крови и тем самым обеспечить доставку высоких доз действующих веществ в опухоли [347].

Радикально увеличить длительность циркуляции липосом в кровотоке на сегодняшний день можно с помощью так называемых липосом-невидимок. Стратегия создания таких липосом состоит в том, что в состав липидного бислоя вводятся длинноцепочечные гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, хитозан или декстраны [348–351]. Среди них наибольшие преимущества продемонстрировал полиэтиленгликоль, что обусловлено его биосовместимостью, отсутствием токсичности, низкой иммуногенностью. Поэтому он одобрен управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов для внутреннего применения [348]. Этот тип липосом часто называют пегилированными, или стерически стабилизированными липосомами. При конструировании пегилированных липосом молекулы полиэтиленгликоля возможно вводить непосредственно в состав мембраны, но в настоящее время его чаще вводят в виде различных конъюгатов с липидами. В силу своих физико-химических свойств молекулы полиэтиленгликоля присоединяют большое количество молекул воды. Вследствие этого между поверхностью липосом и окружающей средой возникает пространственный барьер, препятствующий сорбции на поверхности мембраны опсоинов. В результате липосомы становятся «невидимыми» для макрофагов и находятся в кровотоке от нескольких часов до двух суток [341, 350, 351]. Более того, включение веществ в пегилированные липосомы рассматривается в настоящее время как способ защиты вещества от поглощения клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Вместе с тем пролонгация циркуляции липосом в кровотоке еще не является решением проблемы направленного транспорта липосом. Сегодня уже очевидно, что для обеспечения таргетинга необходима дальнейшая модификация и стандартизация липосом.

НАПРАВЛЕННЫЙ ТРАНСПОРТ ЛИПОСОМ

Решение проблемы направленного транспорта липосом обеспечивается либо созданием условий, обеспечивающих преимущественное накопление «нагруженных» липосом в очагах поражения, либо модификацией самих липосом. В настоящее время применяют два способа адресной доставки липосом: пассивный и активный.

Пассивный таргетинг липосом обусловлен тем, что в местах воспаления и опухолеобразования протекают активные процессы неоангиогенеза. Так как неоангиогенез протекает очень быстро, образованная стенка новых сосудов имеет «упрощенное» строение (рис. 84). В норме размер пор сосудов обычно не превышает 40 нм. В областях воспаления и образования раковых опухолей размер пор у вновь образованных сосудов может достигать до 2000 нм и обычно составляет 200–500 нм [352]. При поступлении в

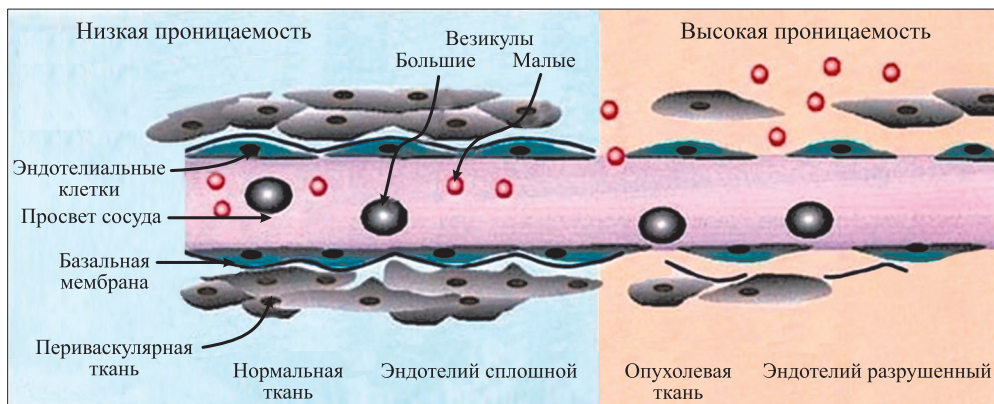


Рис. 84. Сравнение структуры нормальных сосудов и сосудов в опухолях [353]. Наличие пор в стенках сосудов обеспечивает возможность диффузии мелких липосомальных везикул в межклеточное пространство опухолевых тканей

кровоток липосом, размер которых меньше диаметра пор в стенках вновь образованных сосудов, происходит их диффузия в межклеточное пространство и поглощение клетками. В результате содержимое липосом оказывается внутри клеток в области воспаления или в опухоли.

Активный таргетинг осуществляют путем присоединения к поверхности липосом молекул, способных избирательно связываться с поверхностью определенного типа клеток. Например, для улучшения доставки лекарств к клеткам-мишеням липосомы могут быть оснащены фрагментами антител или веществами, взаимодействующими с рецепторами на плазматической мембране, например фолиевой кислотой, трансферрином. Основное преимущество использования нацеливающих структур на поверхности липосом – возможность обеспечения контакта липосом только с теми клетками, которые имеют на своей поверхности структуры, взаимодействующие с липосомами, в частности, раковыми клетками, обладающими сверхэкспрессированными специфическими рецепторами. Наибольшую эффективность активный таргетинг проявляет в условиях отсутствия пассивного нацеливания. Наличие векторных молекул на поверхности липосомальной мембраны позволяет им избирательно присоединяться и фиксироваться на поверхности клеток-мишеней. Вместе тем даже в условиях проявления пассивного таргетинга нацеленные липосомы обладают тем преимуществом, что иммобилизируют липосомы в структуре адресных тканей, затрудняя их «вымывание». Целесообразность использования активного нацеливания липосом в опухолевые клетки обусловлена еще тем фактом, что пегилированные липосомы по сравнению с обычными хуже поглощаются клетками из-за стерических ограничений, обусловленных выступающими частями цепей полиэтиленгликоля [354].

Таким образом, можно сделать вывод, что липосомы являются перспективным объектом создания системы направленного транспорта для те-

рапии онкологических заболеваний не только из-за своих свойств, но и благодаря наличию пор в стенках сосудов опухоли, размер которых достаточен для проникновения липосом.

ПОДБОР ХАРАКТЕРИСТИК ТРАНСПОРТНЫХ ЛИПОСОМ

Критическим параметром для липосом, применяющихся в БНЗТ, является их размер. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, размер липосом не должен превышать размеры пор в капиллярах опухолевых клеток (70–1200 нм), с другой – при уменьшении размеров липосом уменьшается объем их водного ядра, что приводит к снижению включения в липосомы гидрофильных соединений бора. Нижний предел размера липосом ограничивается 50 нм, так как при меньших размерах они могут уходить из кровотока через фенестры нормальных сосудов. Полученные данные демонстрируют довольно широкий разброс размеров пор в зависимости от типа опухоли и способа их измерения. Так, в экспериментах на моделях опухолей показано, что липосомы размером 60–130 нм эффективно доставляют соединения бора в клетки глиомы [355].

Заряд липосом, так же как и размер, – характеристика, определяющая их свойства. Заряд поверхности липосом не влияет на эффект пассивного нацеливания, однако его наличие на липосомальной мембране значительно повышает стабильность наночастиц. Эффект объясняется электростатическим отталкиванием липосом, препятствующим их агрегации. Другим положительным качеством липосом, имеющих заряд поверхности, является усиление взаимодействия с клеточной поверхностью из-за электростатического притяжения.

В настоящее время наибольшее внимание привлекают липосомы с положительным зарядом – катионные липосомы. Выбор катионных липосом в качестве транспортного контейнера определяется их поведением внутри клеток. Как отмечалось выше, нейтральные липосомы в клетках локализуются преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме. Вместе с тем наиболее эффективной мишенью для метода БНЗТ являются ядра клеток и их ДНК. С учетом малого пробега частиц реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ предпочтительно, чтобы распад ядер бора происходил как можно ближе к этим мишеням. Известно, что из-за кислотных свойств молекулы ДНК имеют отрицательный заряд. В силу этого факта катионные липосомы движутся и накапливаются в ядерных областях клеток и митохондриях [321, 356]. Поэтому данный вид липосом применяется для доставки в ядра генетического материала.

Заряд поверхности липосом задается выбором липидов, входящих в их состав. Нейтральные липосомы обычно получают из фосфатидилхолина и его производных. В катионные липосомы обычно входят положительно заряженные липиды DOPE, DOTAP или их комбинация. Для создания отрицательного заряда мембраны используют липиды с отрицательным зарядом головки, например кардиолипин, фосфатидилсерин.

Структурная стабильность липосом в кровотоке зависит от их размера, наличия в мембране холестерина и главным образом наличия полиэтилен-

гликоля или аналогичных макромолекул. Классификацию веществ, входящих в состав липосом, принято строить на основе их функциональной роли. Таким образом получают четыре вида веществ, структурные компоненты которых: 1) образуют и поддерживают общую структуру частицы, 2) обеспечивают невидимость липосом, 3) обеспечивают заряд поверхности липосом и 4) обеспечивают нацеливание липосом.

В качестве липидных структурных компонентов липосомальной мембраны обычно используют фосфолипид фосфатидилхолин (лецитин), образующий нейтральные липосомы, стабильные при физиологических значениях температуры и кислотности среды. Природные фосфатидилхолины являются одними из самых распространенных молекул в нативных клеточных мембранах животных клеток. Они содержат структурные остатки молекул глицерина, жирных кислот, фосфорной кислоты и холина [12]. Часто вместо фосфатидилхолина используют его аналоги или синтетические производные, которые не имеют в своей структуре ненасыщенных двойных связей и отличаются длиной цепи остатков жирных кислот. Фосфатидилхолин и его аналоги в комбинации с другими липидами способны образовывать разнообразные виды липосом. Так как фосфатидилхолин является природным липидом, свойства липосомальной мембраны, образованной с его участием, по своим характеристикам близки таковым у нативных биологических мембран.

Холестерин является вторым по популярности структурным компонентом липосомальной мембраны. При формировании мембраны гидрофобные фрагменты молекул фосфолипидов «растворяются» друг в друге, но из-за структурных особенностей молекулы их расположение в гидрофобном слое неплотное. Холестерин, растворяясь в гидрофобном слое, играет роль модификатора бислоя, придавая ему структурную жесткость за счет увеличения плотности «упаковки» молекул фосфолипидов. Ту же роль холестерин выполняет в липосомальных мембранах, составленных из смеси различных других фосфолипидов.

Для придания липосомальной мембране катионных свойств в ее состав включают различные липиды и их производные, обладающие положительным зарядом молекулы [45]. Катионные липосомы посредством электростатического взаимодействия включают большее количество отрицательно заряженных борсодержащих агентов [351, 357] и демонстрируют большую эффективность по сравнению с анионными липосомами [358, 359]. Для получения максимального положительного заряда на мембране возможно создание липосом, состоящих только из смеси катионных липидов DOPE и DOTAP в молярном отношении 1 : 1. Такая липидная композиция кроме ярко выраженных катионных свойств обладает высокой стабильностью. При включении в липосомы отрицательно заряженного боркаптата положительный заряд липосом позволяет удерживать большее количество молекул.

Отдельный интерес представляют липосомы, содержащие DOPE. При высоких концентрациях этого липида в липосомальной мембране они не поглощаются внутрь клетки, а наблюдается эффект слияния мембран с передачей водного содержимого ядра липосомы в цитоплазму клетки-мишени [360].

ТИПЫ БОРСОДЕРЖАЩИХ ЛИПОСОМ И СПОСОБЫ ИХ ДОСТАВКИ

В настоящее время разработано большое количество видов борсодержащих липосом, различающихся размерами частиц, зарядом поверхности мембраны, включенными в них веществами и другими параметрами. В зависимости от того, в какой части локализуются соединения бора, выделяют три типа липосом [361, 362]:

Тип А – липосомы содержат водорастворимые соединения бора в изотонических или гипертонических концентрациях, находящихся в водном ядре липосом.

Тип В – липосомы содержат липофильные борсодержащие соединения, которые находятся в растворенном виде в липосомальной мембране.

Тип С – липосомы включают в себя одновременно гидрофильные соединения бора в ядре липосом и гидрофобные в их мембране.

Включение борсодержащих молекул в липосомы для БНЗТ обычно выполняют методом пассивной загрузки. Наиболее распространенными методами получения липосом для БНЗТ являются сонификация и экструзия [280, 357, 363]. Для направленной доставки борсодержащих липосом в опухолевые клетки используют пассивный и активный транспорт. Для пассивного транспорта используются борсодержащие липосомы без направляющих лигандов.

Для терапии онкологических заболеваний особую важность приобретает эффект пассивного нацеливания, впервые описанный Мацумурой и Маэдой [364]. Ими было установлено, что крупные макромолекулы предпочтительно накапливаются в опухолях, в то время как молекулы с низкой молекулярной массой не обладают этим свойством. Авторы объяснили этот эффект высокой васкуляризацией твердых опухолей, повышенной проницаемостью сосудов (дефектностью эндотелиальной выстилки), а также медленным лимфатическим оттоком макромолекул из тканей. В их работах показано, что данный эффект универсален и проявляется не только для макромолекул, но и для липосом [365].

Эффект пассивного нацеливания, впервые описанный в 1992 г. Шелли с соавт. [366], широко исследуется для липосомального транспорта борсодержащих соединений в опухолевые ткани. В экспериментах на мышах с моделированной подкожной опухолью показана высокая эффективность липосомальной доставки низкомолекулярных соединений бора и установлено, что липосомы диаметром 70 нм способны инкапсулировать высокие концентрации водорастворимых ионных соединений бора. Характерно, что эти соединения бора в свободной форме не имели сродства к опухоли и быстро выводились из организма после инъекции. В случае инъекции липосомальных форм этих веществ в клетках опухоли достигалась терапевтическая концентрация бора более 15 мкг на грамм опухолевой ткани. При этом сохранялось высокое отношение содержания бора в опухоли относительно крови – более 3. Максимальное отношение было получено для соединений бора, реагирующих с внутриклеточными компонентами, что препятствовало выходу бора из клеток и росту его концентрации в тканях.

Дальнейшие исследования [367, 368] с использованием аналогичных липосом и той же биологической модели показали, что после четырех липосомальных инъекций тканевая концентрация бора увеличивается до 30–50 ppm. Отношение концентрации бора в опухоли к его содержанию в крови было около 5. При использовании липосом, содержащих липофильные соединения бора в мембране, получены аналогичные результаты [366–368]. В этих экспериментах использовались липосомы с гидрофильными и липофильными соединениями бора [280, 366]. Изучена динамика содержания липосом в опухолевых тканях и показано, что даже при низких дозах вводимого бора его концентрация в опухолевых тканях составляла 30–50 ppm при коэффициенте распределения опухоль/кровь 5–10. Следовательно, обычные липосомы без опухоль-ориентированного лиганда могут быть высокоэффективным средством доставки бора для БНЗТ из-за их максимального поглощения опухолевыми клетками [369].

Мехта с соавт. [370] выполнили сравнительное исследование пегилированных и непегилированных липосомальных композиций, содержащих боркапнат натрия. Липосомы со средним диаметром (100–110 нм) вводили мышам через хвостовую вену. Показано, что при введении пегилированных липосом с BSH значительно (до 24 ч) увеличивается длительность циркуляции наночастиц в кровотоке. Вместе с тем поглощение обоих типов липосом печенью и селезенкой не имело существенных различий.

В работе [359] описано использование для загрузки в липосомы препарата двух производных карборана – *o*-клозокарборанил- β -лактозида и 1-метил-*o*-клозокарборанил-2-гексилтиопорфиразина. Липосомы имели различные поверхностные заряды. Эффективность этих соединений проверяли на модельных клеточных культурах. Концентрацию бора в клетках после контакта с липосомами измеряли методом α -спектрометрии. Установлено, что катионные липосомы (ζ -потенциал 50 мВ) приблизительно в 2,8 раза эффективнее доставляют борсодержащие агенты в клетки по сравнению с анионными (ζ -потенциал – 52 мВ). По сравнению со свободным борфенилаланином (BPA) эффективность катионных липосом была по меньшей мере в 30 раз выше.

Для адресной доставки борсодержащих веществ в клетки глиомы на роль рецепторов претендует несколько групп кандидатов. К ним относятся: 1) сверхэкспрессируемые рецепторы, кодируемые онкогенами; специфичные рецепторы только для опухолей, например рецептор, активирующийся при связывании с эпидермальным фактором роста в глиомах (EGFR) [371]; 2) мутантный EGFR [372, 373]; 3) ассоциированные с мутацией EGFRvIII глиомы [372, 273]; 4) рецепторы фолиевой кислоты [374, 375]; 5) рецепторы тромбоцитарного фактора роста, которые сверхэкспрессируются в различных глиомах [376]. Успех адресной доставки липосом зависит от достаточного количества рецепторов на поверхности клеток-мишеней. При их малой концентрации доставка терапевтически необходимого количества атомов бора невозможна. Исходя из этих соображений наиболее перспективными рецепторами для целей направленного транспорта борсодержащих соединений в глиомы являются EGFR, EGFRvIII, рецепторы тромбо-

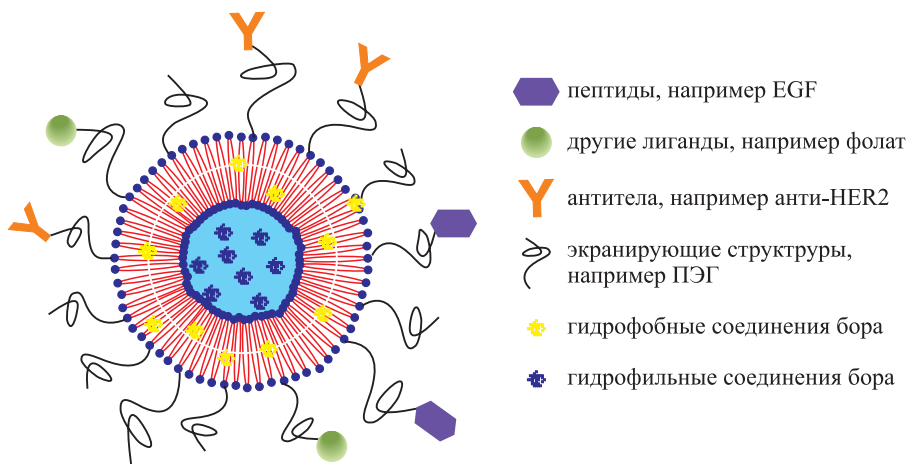


Рис. 85. Идеальная липосома для БНЗТ [388]

цитарного фактора роста и тенаascin [377]. В связи с этим исследования, связанные с поиском новых рецепторов-мишеней для направленного транспорта и способов увеличения экспрессии уже известных, очень актуальны [378, 379]. Систематизация сведений о современных исследованиях в этом направлении приведена в работе [380].

Несмотря на большое разнообразие лигандов и антител, перспективных для направленной доставки липосом в опухолевые клетки, только несколько из них успешно использовались в экспериментах с этой целью [371–387]. Из анализа результатов этих экспериментов следует, что для транспорта бора в клетки глиом эффективными являются anti-EGFR-липосомы и липосомы с адресным лигандом в виде трансферина. Таким образом, для эффективной липосомальной доставки бора в опухолевые клетки необходимо сочетание как пассивного, так и активного транспорта. Для оптимального уровня пассивного транспорта борсодержащих липосом необходимо обеспечить требуемый размер частиц и стерическую стабилизацию липосом. Активный таргетинг обеспечивает лиганд-опосредованное присоединение липосом к клеткам-мишеням. В конечном результате происходит поглощение и иммобилизация бора в опухолевых клетках. Таким способом создается терапевтическая концентрация бора в клетках и обеспечивается высокий уровень градиента концентрации бора между опухолью и кровью.

На основании приведенных данных можно представить идеальный вариант липосом для направленного транспорта бора в клетки опухоли (рис. 85). Липосомы должны иметь размер, близкий к 100 нм, содержать на поверхности мембраны гидрофильные макромолекулы, иметь лиганды к клеточным рецепторам опухолей ткани и антитела к клеточным белкам. В мембране и водном ядре липосом должно содержаться большое количество атомов бора.

РАЗВИТИЕ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ БОРА

Поиск агентов доставки бора для липосомального транспорта идет в направлении создания молекул, обеспечивающих высокий уровень включения в липосомы и обладающих низкой токсичностью. К приоритетным направлениям относятся: полициклические соединения с большим количеством бора; конъюгаты белков с борсодержащими молекулами; аналоги липидов, имеющие в своем составе полициклические соединения бора; борсодержащие производные холестерина.

К настоящему времени уже синтезированы многочисленные соединения, включающие в свой состав от 10 до 20 атомов бора в молекуле. Например, в статье Шелли с соавт. [362] описано включение в состав липосом веществ с химическими формулами $B_{10}H_{10}^{2-}$, $B_{12}H_{11}SH^{2-}$, $B_{20}H_{17}OH^{4-}$, $B_{20}H_{10}^{3-}$. При введении этих липосом мышам с привитыми опухолями ученые наблюдали накопление бора в опухоли, а также высокое отношение концентрации бора в опухоли к его концентрации в крови. Липосомы, содержащие боратные анионы с 20 молекулами бора, лучше поглощались из крови, чем липосомы с анионами, содержащие меньшее количество бора, и создавали больший градиент концентрации бора в системе опухоль/кровь. Авторы обращают внимание на процессы окислительно-восстановительных превращений и изомеризации боратных соединений, влияющих на их выход из клеток.

В работах [363] и [389] описано введение различных молекул карборатов одновременно в мембрану и водное ядро липосом. В мембрану включали липофильное соединение $K[nido-7-CH_3(CH_2)_{15}-7,8-C_2B_9H_{11}]$, в водное ядро – $Na_3[\alpha^2-B_{20}H_{17}NH_2CH_2CH_2NH_2]$. Авторы показали, что такие липосомы способны быстро создавать терапевтические концентрации бора в местах воспаления.

Присоединение борсодержащих молекул к белкам и отдельным аминокислотам способно существенно повлиять на их биологические свойства. В работах [389, 390] к молекуле ТАТ-пептида (пептид ВИЧ, контролирующей проникновение в клетки) присоединяли 5 молекул ВРА с двумя остатками пальмитиновой кислоты [389]. В результате образовывалось соединение, названное авторами В5-ТАТ-липopeптидом. Таким образом, решены одновременно две задачи: получение водорастворимой формы ВРА и включение в молекулу агента, повышающего проникновение через клеточную мембрану. Молекула В5-ТАТ-пептида амфифильна благодаря наличию липидных аналогов в составе одного полюса молекулы и положительно заряженного ТАТ-пептида с другого. Благодаря этому свойству в составе липосом ТАТ-пептид в растворенной форме преимущественно локализуется в водном ядре липосом. Но у части молекул липидные остатки погружены в липидную мембрану. При формировании липосом из фосфатилихолина, холестерина и ТАТ-пептида методом экструзии размер частиц составлял около 100 нм, заряд поверхности приобретал значение около +20 мВ. Без ТАТ-пептида заряд поверхности составлял –15 мВ. Липосомы с В5-ТАТ-липopeптеидом можно дополнительно нагружать BSH, что практически в три раза увеличивает доставку бора в клетки.

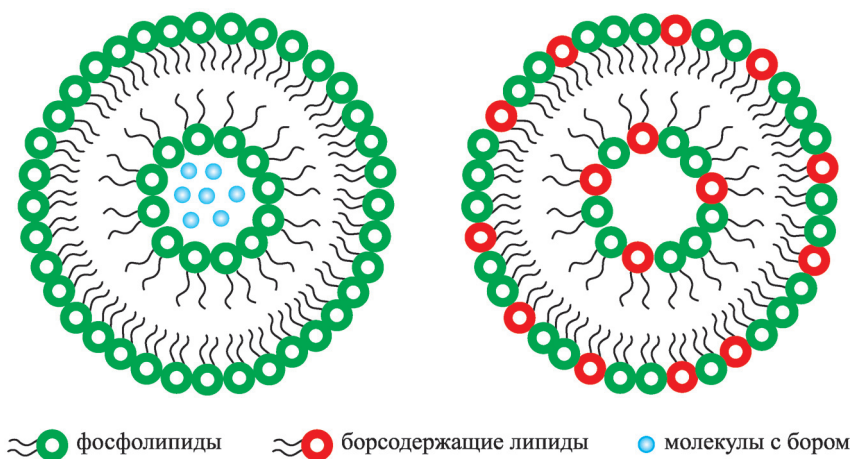


Рис. 86. Строение липосом с гидрофильными соединениями бора (слева) и с борсодержащими липидами (справа) [392]

В статье [391] показана эффективность модификации BSH короткими пептидами, образованными аргинином. В экспериментах на культуре клеток и на мышах с моделированной опухолью продемонстрировано, что в такой модификации молекулы BSH многократно увеличивают проницаемость мембран клеток глиомы.

Перспективным направлением для создания липосом-переносчиков бора является синтезирование борсодержащих агентов. Эти агенты специально предназначены для встраивания в липосомы. Как правило, они имеют определенное сходство с настоящими липидами либо являются производными холестерина. Потенциально эти липосомальные конструкции способны переносить значительно большее количество бора, так как структурные функции фосфолипидов частично или даже полностью выполняют их борсодержащие аналоги. Синтезирование борсодержащих агентов доставки позволяет значительно увеличить липосомальное содержание бора и тем самым потенциально повысить транспортные возможности липосом и эффективность БНЗТ. Структура липосом с борсодержащими липидами показана на рис. 86.

В работе [393] описан синтез *нидо*-карборановых соединений, содержащих один и два остатка липида (липид-1 и липид-2 соответственно). При включении 25 % липида-2 в лецитин-холестериновую смесь в водной среде происходит образование стабильных липосом, которые после экструзии могут использоваться в качестве переносчиков бора. Авторы включили в их состав полиэтиленгликоль, получив липосомы, названные Tf(-)-PEG-CL. В другой тип липосом дополнительно через молекулы полиэтиленгликоля присоединили трансферрин, получив липосомы с адресной доставкой Tf(+)-PEG-CL. Оба типа липосом вводили через хвостовую вену мышам с привитой опухолью и сравнивали накопление бора в опухоли и других тканях при введении липосом с трансферрином и без него. Доставку липосом оце-

нивали путем инкапсуляции в липосомы в качестве радиоактивной метки ^{125}I -тираминил-инулина с последующим его радиоизотопным определением в тканях. Липосомы Tf(+)-PEG-CL аккумулировались в опухолевых тканях и оставались в них в течение суток и более. Результатом выведения липосом из кровотока и их накопления в опухоли было повышение отношения концентрации бора опухоль/кровь. Липосомы без трансферина, Tf(-)-PEG-CL, хуже накапливались в опухоли и постепенно выводились из нее обратно в кровоток. Терапевтическая концентрация бора достигалась после инъекции Tf(+)-PEG -CL в дозе 7,2 мг бора на 1 кг массы тела животного. После нейтронного облучения мышей с моделированной опухолью и введением Tf(+)-PEG -CL продолжительность жизни животных увеличивалась с 21 дня (у животных с введением Tf(-)-PEG-CL) до 31 дня.

В исследовании [394] синтезировали новый класс липидов, содержащих кластер *клозо*-додекабората $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$ (соединение, близкое по строению к BSH). Изучены два соединения этого типа. Молекулы отличались по температуре фазовых переходов в бислоях (18,8 и 37,9 °C). Выше этих температур липиды образовывали липосомы, при более низких температурах теряли такую способность. Это было следствием слишком высокой структурной жесткости бислоя. При использовании этих липидов в смеси с дигальмитинфосфатидилхолином и холестерином в эквимолярном соотношении получались стабильные липосомы, имеющие отрицательный заряд поверхности, минимальный среди известных липосом. Авторы рассматривают такие липосомы в качестве возможных переносчиков бора для БНЗТ. Однако в экспериментах на клеточных культурах эти липосомы оказывали токсический эффект, и только один тип изученных липосом может быть рекомендован для дальнейших исследований.

В целом вопрос токсичности липосом с новыми типами борсодержащих соединений стоит достаточно остро [394]. Поэтому все новые борсодержащие липосомы необходимо подвергать тщательному тестированию по этому параметру.

В работе [395] для доставки бора были синтезированы кластерные липиды на основе BSH. К молекуле присоединяли два гидрофобных хвоста. Из смеси синтезированных липидов, димиристоилфосфатидилхолина, холестерин- и полиэтиленгликольсодержащих липидов получали стабильные липосомы, которые сохраняли свои характеристики после 24-часовой инкубации при 37 °C в растворе телячьей эмбриональной сыворотки.

В исследовании [396] авторы синтезировали девять новых липидов, состоящих из кластеров додекабората, которые потенциально могут быть использованы для БНЗТ опухолей. Эти липиды имеют один отрицательный заряд, молекулу пиридина и углеводородные цепи C12, C14 и C16. Все эти липиды способны образовывать замкнутые везикулы, состоящие из нескольких бислоев, в чистом состоянии или в присутствии вспомогательных липидов. Токсичность полученных липосом значительно снижалась при удлинении алкильной цепи липидов. Выбор вставочных моле-

кул, связывающих борсодержащую головку с алкильными цепями, влияет как на способность образовывать липосомальные везикулы, так и на их токсичность.

Кроме создания борсодержащих липидов выполнен синтез различных молекул, в которых борсодержащие молекулы соединяются с холестерином. В настоящее время существует широкий спектр таких молекул [397]. Поскольку холестерин входит наряду с липидами в состав липосомальной мембраны, были проведены исследования по изучению эффективности борсодержащих конъюгатов холестерина для липосомальной доставки. Однако в повышении эффективности доставки бора путем включения холестериновых соединений в состав липосом существенных достижений не достигнуто. В работе [387] приведен синтез конъюгированного с додекаборатом холестерина для построения липосомных систем доставки бора. Липосомы, приготовленные из димеристилфосфатидилхолина, холестерина, конъюгированного с додекаборатом холестерина и полиэтиленгликоля в молярном отношении 1:0,5:0,5:0,1, оказались более цитотоксичными, чем боркапнат натрия.

В статье [383] описана инкапсуляция боркаптата натрия в липосомы, составленные из фосфатилхолина и содержащего никель липида. Липосомы конъюгировали с антителами к рецептору эпидермального фактора роста. Такие иммунолипосомы использовали для доставки боркаптата натрия в клетки глиомы, избыточно экспрессирующие рецептор эпидермального фактора роста. Авторы показали эффективность доставки бора такими липосомами. Вместе с тем они отмечают, что некоторые виды глиом экспрессируют недостаточное количество рецепторов этого фактора для связывания необходимого количества липосом.

В работе [386] дана сравнительная оценка липосомальной доставки боркаптата в опухолевые клетки с использованием трех систем доставки: свободный боркапнат натрия; липосомы, покрытые полиэтиленгликолем, содержащие боркапнат натрия; липосомы, покрытые полиэтиленгликолем и трансферрином. Поскольку опухолевые клетки экспрессируют больше рецепторов к трансферрину по сравнению с нормальными клетками, липосомы, покрытые трансферрином, продемонстрировали наивысшую эффективность доставки бора.

Сравнительно новым направлением в области создания липосом для транспорта бора в опухолевые клетки является создание соединений бора – аналогов липидов. В этих соединениях аналог головки липидов представляет собой одно из соединений бора. К этой молекуле присоединены одна или две углеводородные цепи, аналогичные остаткам жирных кислот. Из таких молекул в комбинации с холестерином возможно формировать полноценные липосомы, мембрана которых не частично, а целиком состоит из борсодержащих липидов, что позволяет значительно увеличить содержание липосомального бора [277].

В статье [398] приводятся результаты работы по синтезированию двух новых видов ионных липидов с двойными углеводородными цепями, из которых можно формировать устойчивые липосомы без включения настоя-

Эффективность доставки соединений бора в составе различных липосомальных

Направление исследований	Липосомальная композиция, молярное отношение	Направляющий лиганд	Размер, нм	Заряд, мВ
1	Фосфатидилхолин : холестерин : гидрофобный карборан, 1 : 1 : 0,6	Нет	109–134	–76,5
1, 3	Борсодержащий липид : фосфатилхолин : холестерин : полиэтиленгликоль-фосфатадилэтанолламин, 0,1 : 0,9 : 1 : 0,11	»	127	Отрицательный
1, 3	Борсодержащий липид : фосфатилхолин : холестерин : полиэтиленгликоль-фосфатадилэтанолламин, 0,25 : 0,75 : 1 : 0,11	»	103–105	–46,7
2	Фосфатидилхолин : холестерин : полиэтиленгликоль-фосфатадилэтанолламин : гидрофобный карборан, 1 : 1 : 0,31 : 0,25	TF	120	Отрицательный
2	Фосфолипиды : никельсодержащий липид : холестерин : полиэтиленгликоль-фосфатадилэтанолламин 6 : 1 : 4 : 0,1	»	128	–22,3
Границы необходимых клинических требований		–	50–180	Любой

Примечание. Направления исследований: 1 – высокое содержание бора в липосомах; 2 – посомальной мембраны. TF – трансферин.

*67,8 мкг бора на 1 г ткани опухоли через 54 ч после введения.

щих липидов. Важным достоинством таких липосомальных композиций является высокое содержание бора. Включение таких липидов в липосомы составляло 98 %. Содержание бора достигало 8,8 % в пересчете на сухую массу липидов. Липосомы были получены сонификацией и имели размер 40–60 нм, оптимальный для поглощения опухолью. Их можно хранить при комнатной температуре в течение нескольких месяцев, и при колебаниях температуры они сохраняют распределение размеров в течение двух месяцев. Однако исследования на животных выявили, что некоторые из полученных липосом, состоящих только из борсодержащих аналогов липидов, являются токсичными.

Анализ результатов исследований позволяет считать доказанной перспективность липосомальной доставки соединений бора в опухоль. В этой области научного поиска возникло четыре основных направления. В первом работы ведутся по синтезированию молекул с большим содержанием бора (до 20 атомов на одну молекулу), предназначенных для включения в липидную мембрану липосом и в водное ядро липосомы. Во втором направлении усилия исследователей нацелены на улучшение адресности доставки липосом по отношению к опухолевым клеткам, для чего к липосо-

Т а б л и ц а 13

композиций в экспериментах на животных с индуцированными опухолями

Борсодержащий агент	Локализация	Доза бора, мг/кг	Концентрация бора в опухоли, мкг/г	Бор, отношение опухоль/ кровь	Ссылка
Гидрофобное карборановое соединение	В мембране	17 × 2 раза	67,8 к 54 час*	1,88	[280]
Гидрофильное карборановое соединение	В водном ядре		57,4 к 96 час	5,66	
Липид на основе BSH	В мембране	50	17,4	2,6	[399]
BSH	В водном ядре				
Липид на основе BSH	В мембране	20	22,7	2	[277]
BSH	В водном ядре				
Гидрофобные <i>нидо</i> -карборановые соединения	В мембране	7,2	23	Около 2,5	[387]
		14,4	41		
BSH	В водном ядре	35	28,3	2	[383]
Любой нетоксичный	Не имеет значения	Максимальная, нетоксичная	Более 10	Более 3	—

направленная доставка в опухолевые клетки; 3 – применение борсодержащих липидов для получения ли-

мам присоединяют лиганды, специфичные для определенного типа клеток. В третьем направлении решается задача создания новой группы липидов, содержащих 10–12 атомов бора на одну молекулу. Эти молекулы могут рассматриваться как структурные аналоги фосфатидилхолина, из которых частично или даже полностью можно формировать липосомальную мембрану. В результате из-за снижения или исключения вспомогательных липидов значительно увеличивается содержание бора в липосомах. В четвертом направлении ведется разработка борсодержащих молекул, в структуру которых входят пептиды, обеспечивающие проникновение через плазматическую мембрану клетки. По происхождению эти пептиды являлись частью вирусов. Их включение в состав липосом обеспечивает гарантированное проникновение через клеточный мембранный барьер. Все четыре направления объединяет идея синтеза соединений бора, специально предназначенных для включения в липосомы. Принятие этой идеи предполагает отказ от включения уже известных соединений бора в липосомы и переход к созданию высокоспециализированных липосом для адресной доставки бора.

В табл. 13 приведены данные разных авторов, касающиеся направленной доставки бора в опухолевые клетки в аспекте приближения характери-

стик полученных липосомальных композиций к терапевтическим требованиям. Все представленные в таблице композиции сконструированы в рамках рассмотренных выше направлений создания высокоспециализированных липосом для направленного транспорта бора. Данные таблицы подтверждают, что применение таких липосомальных транспортных систем обеспечивает высокую концентрацию бора в опухолях и приемлемое соотношение концентрации бора в опухоли и в крови. Выбранный размер липосом обеспечивает одновременно высокую эффективность в качестве борсодержащего контейнера и возможность преодоления ими гематоэнцефалического барьера через его поры в участках кровеносных сосудов опухоли. Заряд поверхности у рассматриваемых липосом отрицательный, что обусловлено высоким отрицательным зарядом соединений бора (карборанов), входящих в их состав. Некоторые авторы рассматривают такой заряд поверхности в качестве недостатка, так как полагают, что именно с этим качеством связана повышенная острая токсичность липосомальных композиций [400]. Хотя включение таких молекул в состав липосом снижает негативный эффект, авторы полагают, что синтез новых борсодержащих агентов с зарядом, близким к нейтральному, может быть важным решением проблемы острой токсичности.

В рамках направления 1 для увеличения содержания бора в липосомах различные борсодержащие агенты одновременно включают в липосомальную мембрану водное ядро. В отношении водорастворимых борсодержащих агентов для липосом повышенный интерес представляют молекулы, способные прочно связываться с внутриклеточными компонентами. Такая иммобилизация соединений бора препятствует его выведению из клеток и обеспечивает терапевтические концентрации в опухолевых тканях. Уже полученные липосомы практически соответствуют требованиям, предъявляемым БНЗТ.

По направлению 2 также получены обнадеживающие результаты. Присоединение лигандов к поверхности липосом решает две задачи – направленной доставки бора в опухоль и связывания бора в клетках. Концентрации бора в опухолевых клетках при применении таких липосом соответствуют терапевтическим, но соотношение концентрации бора в опухоли и в крови не достигает трех. Вероятно, процесс взаимодействия липосом с рецепторами равновесный – одновременно происходит присоединение одних липосом и открепление других. К сожалению, пока не удалось объединить направления 1 и 2, поскольку имеются сложности в присоединении адресных молекул к липосомам с высоким содержанием бора, чему препятствуют структура модифицированной мембраны и заряд ее поверхности.

В направлении 3 также достигнуты существенные успехи – синтезирован широкий спектр борсодержащих липидов, которые могут входить в состав липосомальных мембран в качестве структурных составляющих. Но здесь возникла проблема токсичности полученных композиций. Среди полученных борсодержащих липидов наименьшей токсичностью обладают

липидные производные боркаптата. Можно ожидать, что накопленный исследователями опыт в модификации липидных борсодержащих молекул поможет преодолеть возникшие трудности.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛИПОСОМАЛЬНОМ ТРАНСПОРТЕ БОРА И ЕЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Проведение экспериментов по оценке эффективности БНЗТ весьма трудоемко и требует высокой квалификации. Полный цикл их проведения включает в себя приготовление липосомальных форм борсодержащих агентов, создание модели опухоли на экспериментальных животных, введение препарата по выбранной схеме, оценку содержания бора в опухоли, облучение нейтронами в необходимой дозе, оценку эффективности лечения. Рассмотрим несколько примеров успешного выполнения полного цикла исследования липосомальной доставки борсодержащих агентов в клетки опухолей животных.

В работе [387] приведен подробный протокол такого исследования. Авторы на основании уже имеющихся научных данных выбрали в качестве борсодержащего агента *нидо*-карборан-липид (карборансодержащий липид), разработали и осуществили синтез этого вещества. Из полученного липида формировали везикулы, нагруженные люминесцентной меткой. Везикулы инкубировали с эмбриональной телячьей сывороткой для имитации влияния крови при температуре 37 °С в течение 24 ч при перемешивании. В результате была доказана высокая стабильность везикул в данных условиях. Затем изучили включение данного липида в состав липосомальной мембраны, состоящей из фосфатилхолина, холестерина и полиэтиленгликольсодержащего липида – ПЭГ-дистироилфосфатилэтаноламина. Показано, что он эффективно включается в ее состав и при молярном отношении карборансодержащего липида к фосфатилхолину до 5 образуются стабильные везикулы. Таким образом, была доказана пригодность карборансодержащего липида для включения в состав липосомальной композиции. Авторы готовили липосомы в двух вариантах – направленные и ненаправленные. В качестве направляющего вектора использовался трансферрин для связывания с соответствующим рецептором опухоли. Липидную смесь для липосом готовили из фосфатидилхолина, холестерина, ПЭГ-дистироилфосфатилэтаноламина и карборансодержащего липида в молярном отношении 1 : 1 : 0,31 : 0,25. Вещества растворяли в хлороформе, добавляли водную фазу и удаляли органический растворитель под вакуумом. Полученную эмульсию подвергали сонификации в течение 1 мин и пропускали через экстрактер с мембранным фильтром с размером пор 100 нм. Полученные липосомы осаждали ультрацентрифугированием, затем ресуспензировали в буферном растворе. После этого измеряли размер и заряд липосом. Для получения липосом с трансферрином проводили процедуру его конъюгирования липосомами. Для оценки распределения липосом в органах экспериментальных животных использовали оба вида липосом – с трансферрином

(TF(+)-PEG-CL) и без трансферрина (TF(-)-PEG-CL). Полученные липосомы вводили в хвостовую вену мышей с привитой опухолью размером 7–8 мм к началу эксперимента. Доза липосом в пересчете на бор составляла 7,2 мг/кг (200 мкл липосомальной взвеси). Через 72 ч оценивали распределение бора в различных органах животных. Выявлено содержание бора в легких, кишечнике, крови, печени и селезенке. Наибольшее количество наблюдали в печени и селезенке. Концентрация бора в печени составила 23 ppm. Бор не фиксировался в мозге, мышцах и сердце. В случае применения двойной дозы липосом содержание бора в опухоли достигало 41 ppm (рис. 87).

Дозировка бора в составе липосомальной композиции в этих экспериментах составляла 14,2 и 7,2 мг/кг массы тела животного. При введении TF(-)-PEG-CL в обеих дозировках бор накапливался в опухоли в два раза меньшем количестве и выводился из нее быстрее, чем после введения TF(+)-PEG-CL липосом. Тем самым подтверждается эффективность направленного транспорта. Для оценки эффективности TF(+)-PEG-CL липосом для доставки бора с целью проведения БНЗТ выполнено исследование выживаемости экспериментальных мышей после облучения нейтронами. Облучение нейтронами проводили на ядерном реакторе в течение 37 мин при уровне $2 \cdot 10^{12}$ нейтронов/см². Средняя выживаемость в контрольной группе составила 21 день при максимальной продолжительности жизни 31 день, в группе с введением TF(+)-PEG-CL – 31 день при максимальной продолжительности жизни 52 дня. При двойной дозе TF(+)-PEG-CL наблюдали проявления острой токсичности. Авторы делают заключение о пригодности полученных TF(+)-PEG-CL липосом для создания липосомальных средств доставки бора в опухоли при проведении БНЗТ. Эта же группа ученых синтезировала новую группу борсодержащих липидов – *клозо*-додекар-

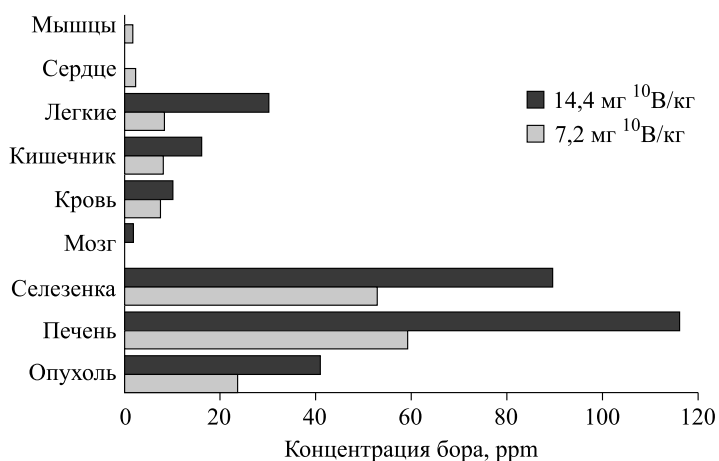


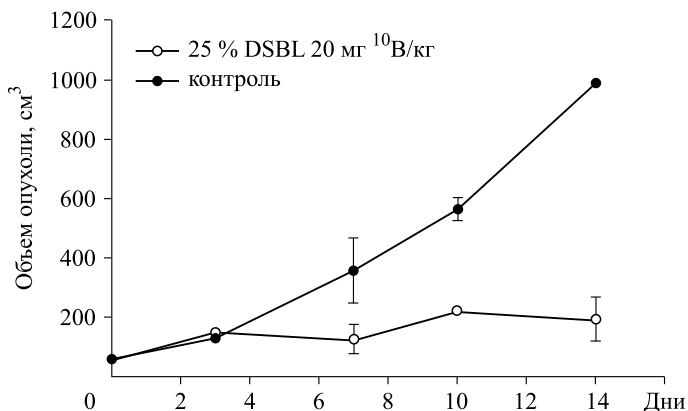
Рис. 87. Концентрация бора в различных тканях через 72 ч после инъекции TF(+)-PEG-CL липосом [387]

борат-липиды. Отличительной способностью этих липидов является использование в качестве борсодержащего агента боркаптата. Исследование имело целью получить структуру молекулы, максимально близкую к молекуле фосфатидилхолина.

Из полученных борсодержащих липидов формировали полиэтиленгликоль-липосомы с их содержанием в мембране 25 и 50 % по отношению к фосфатилхолину. В итоге в состав липосомальной мембраны входили фосфатидилхолин, холестерин, пегилированный фосфатилэтанолламин. Направляющие векторы в этом типе липосом не использовали. Полученные липосомы в дозе 30 мкг ^{10}B /кг массы тела и объемом 200 мкл вводили внутривенно мышам с моделированной опухолью. В экспериментах на здоровых мышах оценивали острую токсичность липосом. Показано, что некоторые липосомальные композиции с 50%-м содержанием борсодержащих липидов обладали острой токсичностью, при 25%-й – большим коэффициентом избирательности по отношению к опухолевым тканям. Липосомы, содержащие борсодержащий липид 8a-c [387], а также фосфатидилхолин, холестерин, пегилированный фосфатидилэтанолламин в молярном отношении 0,25:0,75:1:0,11, при внутривенном введении в дозе 20 мг ^{10}B /кг массы тела продемонстрировали высокую эффективность (рис. 88). По результатам своих исследований авторы делают вывод, что технология липосомальной доставки бора, описанная в этом разделе, может быть использована при проведении БНЗТ.

В работе [276] представлены результаты исследования доставки бора в опухоли с использованием липосом, содержащих циклические производные бора одновременно в липосомальной мембране и водном ядре. В мембрану включали липофильное соединение с девятью атомами бора в молекуле – $\text{K}[\text{nido-7-CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{-7,8-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]$ (МАС), в водное ядро – гидрофильное соединение с двадцатью атомами бора – $\text{Na}_3[\text{a}^2\text{-B}_{20}\text{H}_{17}\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2]$ (ТАС). Липосомы не содержали опухоль-ориентированного лиганда, доставка в опухоль осуществлялась за счет эффекта пассивного нацеливания. Липосомы готовили методом сонификации из липидной пленки, состоящей из фосфатидилхолина, холестерина и МАС в молярном отношении 1 : 1 : 0,6. Смесь липидов переносили в гипертонический раствор ТАС (250 мМ) и подверга-

Рис. 88. Влияние липосом с лепитин-подобными борсодержащими липидами на эффективность БНЗТ [387]



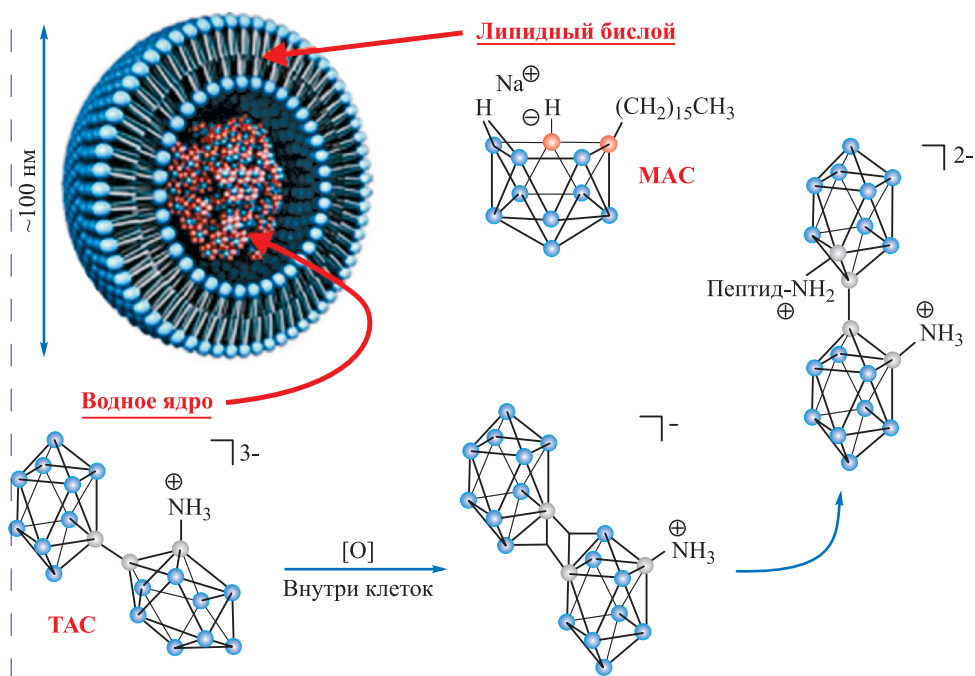


Рис. 89. Строение липосом из фосфатидилхолина и холестерина, содержащих МАС и ТАС [276]

ли ультразвуковому воздействию в водяной бане в течение 40 мин при 60 °С. Липиды, не включившиеся в липосомы ТАС, удаляли методом гель-фильтрации. В результате получали липосомы размером 109–134 нм с зарядом поверхности –76 мВ и устойчивые к агрегации (рис. 89).

Эксперименты по оценке эффективности БНЗТ проводились на мышах с индуцированной опухолью. Для оценки распределения бора в органах животных липосомы в объеме 200 мкл вводили в хвостовую вену. Инъекционная доза бора составляла 342 мкг, или около 17 мкг/г массы тела животного. После однократной инъекции через 18 и 30 ч содержание бора в опухоли было 28 и 27,2 мг/г массы. Однако приемлемое отношение количества бора в опухоли к его количеству в крови (около 3) наблюдали только через 48 ч, когда содержание бора в опухоли уже снижалось ниже необходимого, до 18,1 мг/г массы. В связи этим был разработан протокол двойной инъекции, при котором выполняли два последовательных введения препарата с интервалом 24 ч. При каждой инъекции вводили по 200 мкл препарата, что составляло 18,1 мг бора на грамм массы животного.

При двойном введении липосом наблюдали более высокие концентрации бора во всех тканях по сравнению с однократным введением. Этот эффект обусловлен тем, что через 24 ч большая часть бора еще оставалась в крови и других тканях. После второй инъекции вначале также происходило накопление бора в тканях, а затем его выведение. В опухолевых тка-

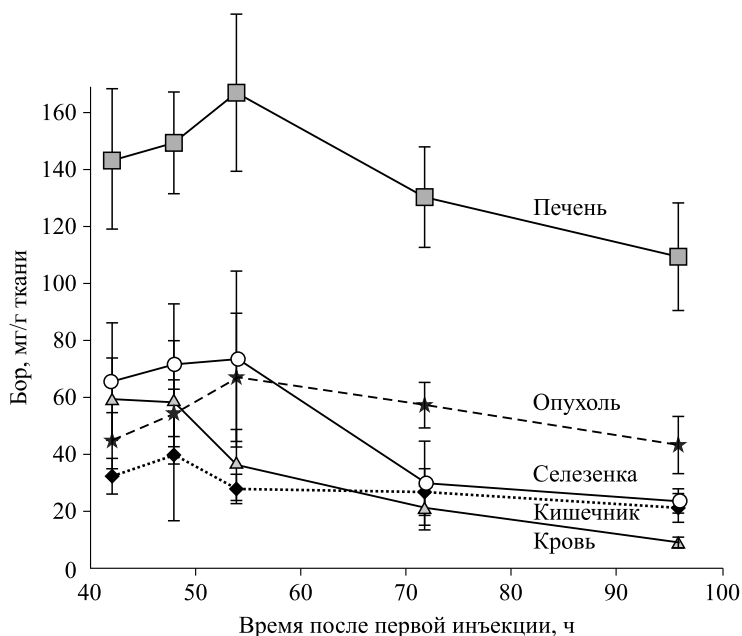


Рис. 90. Распределение бора в тканях мышей после двукратного введения ТАС/МАС липосом [50]

нях, печени и селезенке пиковая концентрация бора достигалась через 54 ч после начальной инъекции (рис. 90). Содержание бора в крови имело другую динамику, и к 48-му часу его концентрация начинала снижаться. Разнонаправленность динамики и различия кинетики изменения концентраций бора в крови и опухоли приводили к тому, что через 54 ч концентрация бора в опухоли составляла 67,8 мкг/г массы при отношении бора в опухоли и крови 1,88, через 72 ч отношение опухоль/кровь уже составляло 2,76 (при концентрации в опухоли 57,4 мкг/г) и к 96-му часу это отношение было 5,66 (при концентрации в опухоли 43 мкг/г). Таким образом, двойная инъекция ТАС/МАС липосом через 72–96 ч обеспечивала необходимую дозу бора в опухоли при высоком отношении градиента бора между опухолью и кровью.

На следующей стадии исследований оценивали эффективность БНЗТ у мышей с индуцированной опухолью после двукратного введения ТАС/МАС липосом. Облучение выполняли на ускорительном источнике нейтронов в течение 30 мин до флюенса $1,6 \cdot 10^{12}$ нейтронов/см². В контрольной группе опухоль в течение 21 сут увеличивала свой объем в 15,5 раза, в то время как при использовании БНЗТ только в 4,2 раза. В отдельном эксперименте на 7-й день после первой процедуры БНЗТ выполняли повторную двойную инъекцию липосом с последующим облучением. В этом варианте скорость роста опухоли снижалась, и ее объем был в 1,9 раза больше исходного. Аналогичный результат был получен в случае, если после первой про-

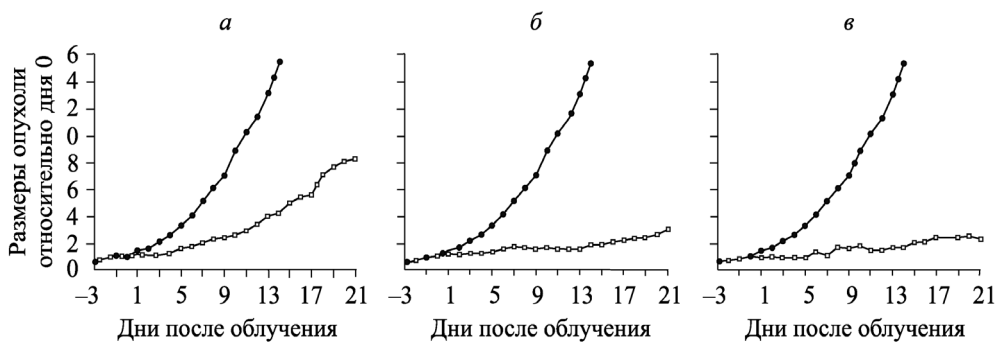


Рис. 91. Кривые роста опухоли (средние значения относительно исходного значения в каждый день): *а* – одна процедура БНЗТ после двойного введения липосом, длительность облучения 30 мин, *б* – повторная процедура БНЗТ с 7-го дня с введением липосом и облучением в течение 30 мин, *в* – 60-минутное облучение нейтронами после однократной процедуры двойного введения липосом [386]

цедуры двойной инъекции липосомами длительность облучения нейтронами увеличивалась с 30 до 60 мин – рост опухоли в 1,7 раза. Авторы полагают, что флюенс нейтронов был ограничивающим фактором и определял эффективность БНЗТ. Показано, что при применении БНЗТ наблюдается значительное снижение роста опухоли (рис. 91). Полученные результаты рассматриваются как доказательство подавления роста опухоли с использованием БНЗТ и успешности липосомальной доставки бора.

Результаты экспериментов по созданию липосомальных систем доставки бора в опухолевые клетки показали, что потенциал их развития еще не исчерпан. Современные исследования направлены на повышение адресности доставки путем выбора направляющих лигандов, состава, размера и заряда поверхности, а также синтез новых соединений с повышенным содержанием бора, совершенствованием способов включения бора в сами липосомы. Большие перспективы имеет создание борсодержащих соединений, которые сами являются структурными элементами липосом, что обеспечивает максимальное включение бора.

Достигнутые клинические успехи в использовании БНЗТ для лечения опухолей головного мозга и шеи с использованием ВРА и BSH активизировали усилия, направленные на создание более совершенных средств доставки бора в опухоли. В этом аспекте липосомальная доставка инкапсулированных в состав липосом соединений, богатых бором, является наиболее предпочтительным способом. Благодаря высокой селективности такой доставки по отношению к опухолевым тканям в экспериментах на животных достигаются терапевтические концентрации бора – свыше 15 мкг/г ткани. Важно, что при таком способе доставки соединения бора локализуются именно внутри клеток, чем обеспечивается повышенный терапевтический эффект. Избирательная доставка липосом в опухолевые ткани за счет эффекта пассивного нацеливания самостоятельно либо в сочетании с актив-

ным нацеливанием липосом позволяет достигать терапевтических концентраций бора при его низких дозах (10–50 мг/кг массы животного), в то время как традиционные способы доставки бора, например ВРА, дают аналогичный эффект при дозах на порядок выше [401, 402].

Совершенствование липосом в качестве борсодержащих агентов идет в направлении увеличения концентрации бора в липосомах, повышения адресности доставки путем присоединения векторных молекул, синтеза новых безопасных соединений бора с высоким его содержанием, совершенствования конструкции липосом для обеспечения селективности и снижения токсичности. При этом борсодержащие агенты связываются с компонентами цитоплазмы или подвергаются биотрансформации, что препятствует их обратной диффузии из клеток. Успехи в создании липосомальных средств доставки бора позволяют ожидать в ближайшее время проведения исследований на крупных животных с целью оптимизации доз таких соединений, схем их использования и путей введения. Результатом таких исследований должно стать создание фармацевтических препаратов на основе борсодержащих липосом и их клиническое применение.

Глава 8

ДОСТИЖЕНИЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА

Глиобластома – тип глиальной высокозлокачественной опухоли мозга, для которой характерен быстрый рост, высокая степень инвазии в окружающую церебральную ткань, выраженные вторичные осложнения. Опухолевые клетки при мультиформной глиобластоме быстро и глубоко проникают в окружающую ткань мозга, нередко – в контралатеральное полушарие. Они чрезвычайно устойчивы к внешним воздействиям. Даже сочетанное использование агрессивных инвазивных методов лечебных воздействий мало влияет на медиану выживаемости. Несмотря на обширный арсенал методов лечения (микрохирургия, лучевые воздействия, химиотерапия, иммунотерапия, ряд экспериментальных способов лечения) глиобластома почти всегда рецидивирует. Так, при радикальной хирургии, применении препарата Темозоломида и лучевой терапии медиана выживаемости пациентов составляет 18 мес., а 2-летняя выживаемость – 26,5 % [403–405]. Вместе с этим существенно страдает качество жизни таких больных, как вследствие прогрессирования самого заболевания, так и вследствие проводимого лечения. Неврологический дефицит, нарастающая деменция, частые инфекционные и соматические заболевания сопровождают весь период лечения [406]. Стандартные методы лучевого лечения не позволяют осуществить селективное воздействие на отдельные клетки глиобластомы, особенно мигрировавшие от основного очага. Это объясняет высокую востребованность в методе таргетного ионизирующего воздействия на все зоны клеточной инвазии при глиобластоме [407].

Для клинических испытаний бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) глиобластом использовали нейтронные пучки на реакторах в Финляндии (FiR1), США (MIT-FCB), Нидерландах (HFR), Швеции (R2-0), Чешской Республике (LVR-15), Японии (JRR-4 и KUR). В качестве агентов доставки бора применяли борфенилаланин (BPA) и боркапнат (BSH) [25, 408]. Поглощение BPA во многом зависит от индивидуальных свойств опухолей. Высокое отношение поглощения борфенилаланина в клетках глиобластом над поглощением в здоровой глии продемонстрировано в 18 исследованиях на ПЭТ с ^{18}F -BPA [25]. Возникающие при этом неблагоприятные эффекты, такие как кристаллизация борфенилаланина в моче, олигурия, почечная недостаточность, лихорадка, весьма редки. В предклинических исследованиях с BSH показано, что первичная фаза распределения боркапната осуществляется как пассивная диффузия из крови в ткань опухоли через разрушенный гематоэнцефалический барьер. При этом отношение концент-

рации бора, попадающего в ткань опухоли, к содержанию его в крови составляет для человека 0,5–1,0 [25, 408]. Неблагоприятные реакции на введение BSH – сосудистое раздражение, лихорадка, оболочечная эритема, периферическая вазоконстрикция, также нечасты [240].

Фракционирование при БНЗТ проводится с целью улучшения гомогенности распределения бора в тканях при сокращении времени облучения и минимизации лучевых повреждений центральной нервной системы. Сообщают об однофракционной БНЗТ с применением борфенилаланина (BMRR, FiR1 и R2-0), боркаптата (LVR-15), а также их сочетанного введения (JRR-4 и KUR). При испытании в Петтене использовались четыре терапевтические фракции, причем применялся BSH, который вводился в течение четырех суток перед каждой фракцией. На реакторе MITR-II проводилась двухфракционная БНЗТ с назначением ВРА последовательно перед каждой фракцией [409]. Экспериментальные данные использования комбинации ВРА и BSH показали отличия в поглощении препаратов клетками глиобластомы, находящимися на разных этапах клеточного цикла. Выявлено, что внутривенная инфузия BSH (из расчета 100 мг/кг), сопровождавшаяся введением ВРА (250–700 мг/кг), переносилась пациентами лучше и случаев проявления интоксикации не отмечалось.

К 1998 г. свыше 170 пациентов со злокачественными внутримозговыми опухолями, преимущественно глиобластомами, прошли БНЗТ [216, 410]. Клинические результаты были благоприятны у больных с опухолями, расположенными в пределах 4 см от поверхности мозга [410], для глубоких же опухолей требуются пучки нейтронов с несколько большей энергией. Экспериментальная оценка поглощенной дозы осуществлялась с помощью имплантируемых микроэлектродов из золота, которое активируется под действием нейтронов. С 2001 г. для пространственного расчета поглощенной дозы стали применять программу, в которую вводились данные снимков компьютерной и магнитно-резонансной томографии [411–413].

Планирование дозы при БНЗТ требует контроля концентрации ^{10}B в тканях опухоли. Результаты проведения ПЭТ с изотопом ^{18}F позволяют установить градиент содержания ВРА между опухолью и здоровой тканью, рассчитать поглощенную глиобластомой дозу и прогнозировать эффективность БНЗТ для конкретного пациента. Сообщалось о линейной корреляции данных ПЭТ на основе ^{18}F и на основе ^{11}C -МЕТ данных о поглощении бора разными видами опухолей, в том числе и глиобластомой [414].

Ведется поиск и в направлении использования дополнительных физических факторов воздействия на опухоль, сочетающихся с БНЗТ. Сообщалось о росте выживаемости при использовании комбинации БНЗТ и фотонного облучения [415]. Согласно ряду источников [416] медиана выживаемости для двух небольших групп пациентов с глиобластомами, пролеченных по такой методике, составила 23,5 и 27,1 мес. В ранних испытаниях в Массачусетском технологическом институте [417] для облегчения доставки тепловых нейтронов к глубоким структурам после удаления опухоли использовался наполненный воздушный шарик, имплантируемый в ложе

опухоли на весь период проведения БНЗТ. Эта идея широко применялась и в японских исследованиях, когда для интраоперационной БНЗТ цереброспинальная жидкость вытеснялась воздухом через резервуар Оттава [416].

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЛИОБЛАСТОМАХ

Одним из наиболее репрезентативных исследований является проведенное в 1994 г. лечение 53 пациентов с глиобластомой на реакторе BMRR. Проводившиеся 2-часовые внутривенные инфузии ^{18}F -BPA в дозе 250–330 мг/кг не вызвали изменения состояния пациентов. По количеству областей, подвергавшихся облучению, были выделены группы пациентов, которые имели одну, две и три области. В группе, имевшей две зоны облучения и состоявшей из 17 пациентов, у одного выявлена III степень радиационной токсичности (сонливость без моторного дефицита, существенной афазии, ототоксичности). Всего в группах оказалось четыре таких пациента [418]. Фактором риска развития токсических реакций центральной нервной системы можно предположительно считать среднюю дозу на мозг 8 Гр или больше 10 Гр для значительного объема церебральной ткани. Лучшая медиана выживаемости выявлена в группе, подвергшейся облучению одной области. Она составила 14,8 мес. Для всех 53 пациентов медиана была не менее 13 мес., причем при достаточно высоких показателях качества жизни. В контрольной группе больных с глиобластомой, подвергшихся обычной терапии фракционированным фотонным облучением и темодалом, показатели выживаемости также не превысили 13 мес. [405].

Ближние цифры получены и другими исследовательскими группами. С 1996 по 1999 г. на реакторе MIT-FCB проводились клинические исследования БНЗТ глиобластомы с применением BPA. Улучшения гомогенности распределения ^{10}B и уменьшения времени облучения добивались фракционированием. В зависимости от размера и локализации опухоли применялось от 1 до 3 фракций [411]. BPA вводился из расчета 250 мг/кг при экспозиции инфузии в пределах 1 ч, 300 мг/кг – при экспозиции до 1,5 ч, 350 мг/кг – свыше 1,5 ч. Не было отмечено ни одного случая проявления токсичности. Медиана выживаемости составила 12 мес.

Как уже отмечалось выше, в 1997 г. в Петтене (Нидерланды) было начато исследование БНЗТ с использованием BSH. Проводилось по 4 фракции последовательно в течение четырех дней. Боркапнат вводился четыре раза в дозе, позволявшей сохранять концентрацию ^{10}B в крови больных на уровне 30 ppm весь период непосредственного облучения. При этом в первый день все пациенты получили боркапнат в дозе 100 мг/кг массы тела. Дозозависимые побочные эффекты не наблюдались. Минимальное время выживания составляло от 10,4 до 13,2 мес. [419, 420]. Исследование показало выполнимость и безопасность фракционированной БНЗТ, использующей BSH в дозе 100 мг/кг.

29 пациентов с глиобластомами принимали участие в исследованиях на реакторе R2-0. Они получали BPA из расчета 900 мг/кг при 6-часовой инфузии [421]. Нейтронное облучение проводилось на две области. Пиковые и

средние взвешенные поглощенные дозы для мозга были в диапазонах от 7 до 15,5 Гр и от 3,3 до 6,1 Гр соответственно. У четырех пациентов развились токсические проявления, включая эпилептические приступы, гематурию, тромбоз и эритему. Медиана периода от момента проведения БНЗТ до прогрессирования опухоли составила 5,8 мес., медианна выживаемости после БНЗТ 14,2 мес.

В испытании, проведенном на реакторе KUR, использовалась комбинация BSH и ВРА. Десяти пациентам, страдающим глиобластомой, вводился боркапнат из расчета 100 мг/кг в сочетании с 250 мг/кг ВРА. Время инфузии составляло 1 ч. Еще 11 пациентам с глиобластомой вводили последовательно BSH в дозе 100 мг/кг и ВРА в дозе 700 мг/кг. Время инфузии составляло 6 ч. Экспозиция нейтронного воздействия была ограничена пороговой поглощенной дозой для мозга: в первой группе – 13 Гр, во второй – 15 Гр. За исключением алопеции у всех пациентов, никаких проявлений токсичности не наблюдалось. Общая медиана выживаемости составила 15,6 мес., во второй группе она достигла 23,5 мес.

В финских исследованиях использовалась базовая доза БФА 290 мг/кг. Время инфузии составляло более 2 ч в группе из 12 пациентов, страдающих глиобластомой [25]. Некоторым пациентам проводили эскалацию дозы БФА. При сравнении медиан выживаемости для групп с дозами 290, 330/360, 400, 450 и 500 мг/кг получены показатели 13,4, 11,0, 16,9, 21,9 и 14,7 мес. соответственно. В результате доза 450 мг/кг была принята в качестве оптимальной для дальнейших исследований БНЗТ впервые выявленной глиобластомы.

В исследованиях БНЗТ глиобластом в университетских клиниках Цукуба и Фукусима было пролечено 8 пациентов и терапии подвергалась одна область. Доза вводимого ВРА составляла 250 мг/кг, а доза BSH – 5 г/кг. Время инфузии достигало 1 ч. После БНЗТ всем пациентам проводили контрольную магнитно-резонансную томографию (МРТ). На T2-взвешенном изображении выявлялись аномалии сигнала, в связи с чем пациенты дополнительно подвергались фотонному облучению. Сочетанное введение ¹⁸F-ВРА и BSH переносилось хорошо, после сеансов БНЗТ имела место лишь легкая токсичность (градация 3 или 4). Медиана общей выживаемости составила 27,1 мес., медиана периода до прогрессирования – 11,9 мес. Одно- и двухлетнюю выживаемость продемонстрировали 87,5 и 62,5 % больных соответственно.

Интраоперационная БНЗТ, применявшаяся еще в опытах доктора Хатанака, сохраняет свою актуальность, правда, претерпев ряд технических трансформаций. Прежде всего, при планировании такого лечения важна интерпретация предоперационных данных МРТ. Клинический объем опухоли определяется по МРТ как граница области высокого сигнала на T2-взвешенных изображениях. По сути, это зона высокой инвазии клеток глиобластомы. При планировании БНЗТ доза в клиническом объеме опухоли рассчитывается на расстоянии 2–3 см от визуализированных границ опухолевого узла [413]. На рис. 92 представлен один из примеров такой расчетной дозиметрии.

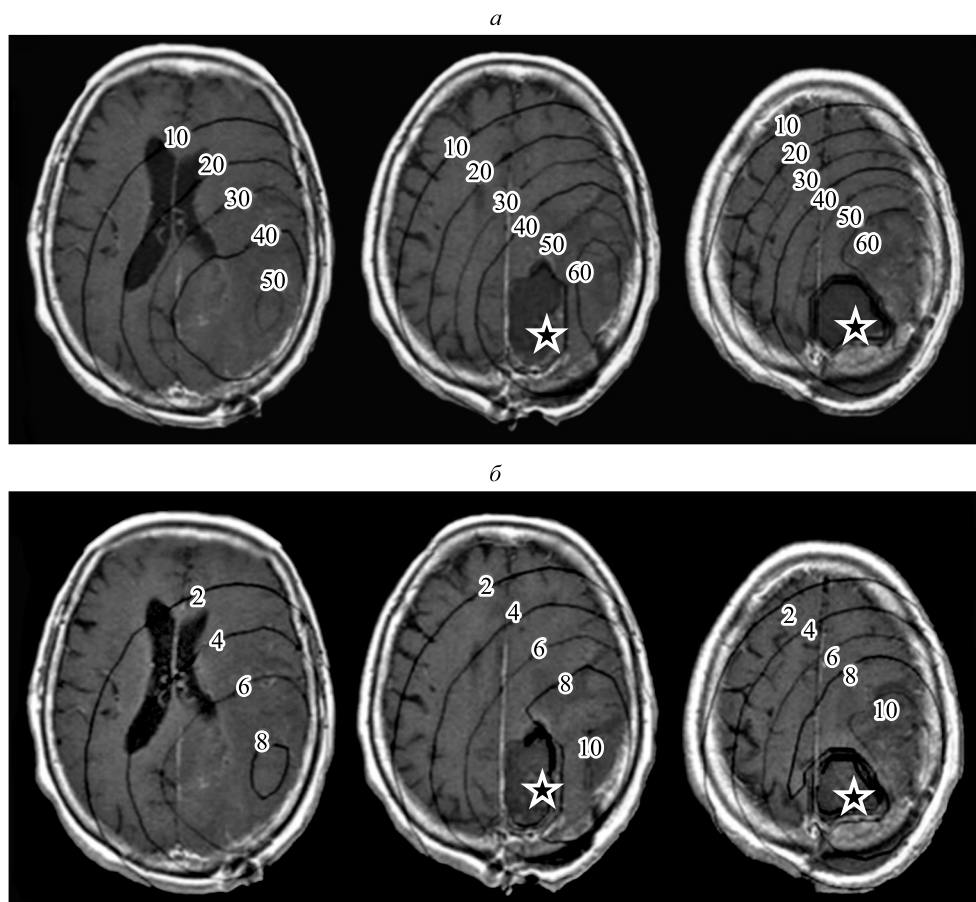


Рис. 92. Изолинии расчетной дозы (Гр · экв.) при БНЗТ опухоли головного мозга. Звездой выделены заполненные воздухом области удаленной опухоли [421].

a – доза в опухоли; *б* – доза в нормальной ткани

Проведение интраоперационной БНЗТ имеет ряд ограничений – она возможна для пациентов в возрасте до 70 лет со злокачественной глиомой 4-й степени при отсутствии серьезных системных болезней и с коэффициентом Карновского больше 70. Рекомендуемая доза в опухоли превышает 15 Гр, а доза в здоровой ткани и сосудах ограничена 15 Гр. Интраоперационная БНЗТ состоит в том, что за 2–3 недели до проведения БНЗТ производится максимально радикальное удаление массы опухоли. Помимо циторедукции это улучшает проникновение нейтронного пучка в мозговую ткань. За 12–15 ч до облучения пациенту вводится раствор BSH из расчета 80–100 мг/кг при осмолярности 370. Непосредственно перед облучением под общим наркозом выполняется откидывание кожного лоскута и извлечение костного фрагмента. В подготовленную операционную рану поме-

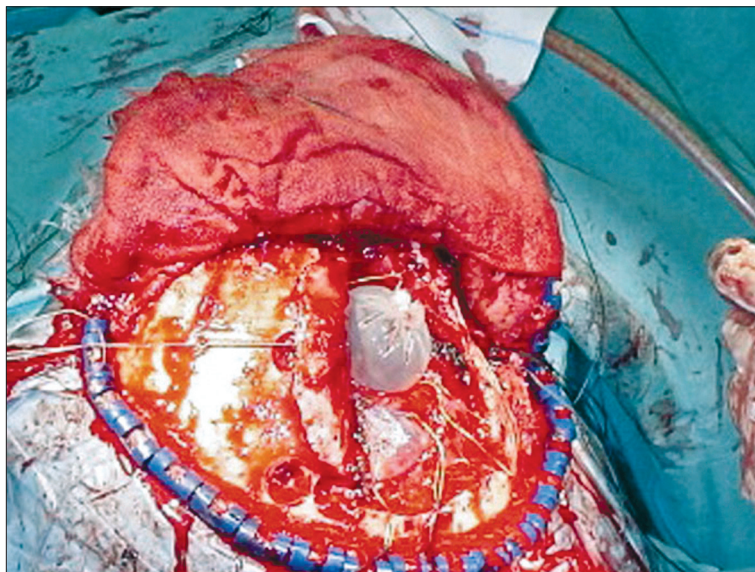


Рис. 93. Вид подготовленного участка для интраоперационной БНЗТ [422]

щают тонкий резиновый воздушный шар, заполненный воздухом. Это поддерживает размер раны во время нейтронного облучения, улучшая проникновение нейтронов. На рис. 93 показан внешний вид подготовленного участка для проведения БНЗТ. Для дозиметрии нейтронного пучка имплантируются золотые электроды непосредственно в ткань опухоли и по ее периферии.

Голова больного покрывается защитными стерильными пластмассовыми пластинами и фиксируется у выходного отверстия пучка нейтронов. Сам больной находится под общей анестезией. До начала нейтронного облучения измеряется концентрация бора в тканях опухоли и в крови. Во время облучения для детектирования потока нейтронов применяется γ -лучевая спектрометрия и имплантированные ранее золотые электроды [29, 216]. Именно в результате такой терапии с 1978 по 1997 г. в группе из 105 японских пациентов с глиальными опухолями продемонстрирована высокая выживаемость [413]. Сопоставления выживаемости пациентов с полученной дозой и степенью злокачественности приведены в табл. 14 и 15. Видно, что доза в опухоли была значительно более высокой в группе с 10-летней выживаемостью. Однако дозы у пациентов, переживших рубеж в 3 года и у не переживших его, не имели достоверных отличий [216, 423].

Таким образом, большинство проводившихся клинических испытаний БНЗТ указывают [407, 423–428], что показатели медианы периода без прогрессирования колеблются от 6 до 12 мес., а медиана выживаемости составляет от 12 до 27 мес. Однако все эти данные нерандомизированны.

С 1998 по 2004 г. в Японии интраоперационной БНЗТ была подвергнута группа из 19 пациентов с глиальными опухолями, из них 8 пациентов

Т а б л и ц а 14

Взаимосвязь между дозой в опухоли и выживаемостью у пациентов с глиомами

Период выживания	Доза в опухоли, Гр	Время облучения, мин
>10 лет (6 пациентов)	18,2 ± 3,3	240 ± 66
>5 лет (11 пациентов)	12,4 ± 3,5	210 ± 76
>3 лет (12 пациентов)	9,8 ± 5,0	252 ± 61
<3 лет (76 пациентов)	9,9 ± 6,0	231 ± 84

Т а б л и ц а 15

Взаимосвязь дозы в опухоли, степени злокачественности глиомы и выживаемости пациентов

Степень злокачественности глиомы	Выживание >3 лет (29 пациентов)	Выживание <3 лет (76 пациентов)
II	11,4 ± 4,6 Гр (10 пациентов)	7,1 ± 3,0 Гр (5 пациентов)
III	15,3 ± 7,4 Гр (13 пациентов)	10,5 ± 8,5 Гр (11 пациентов)
IV	15,6 ± 3,1 Гр (6 пациентов)	9,5 ± 5,9 Гр (60 пациентов)

лечились согласно протоколу 1998 г. и 11 пациентов – по протоколу 2001 г. Острое лучевое поражение, купировавшееся в течение одной недели после нейтронного воздействия в виде общих конвульсий, наблюдалось в начальном периоде у троих пациентов, лечившихся по протоколу 2001 г., и не было отмечено в группе, лечившейся по протоколу 1998 г. В отдаленном периоде лучевое поражение нервной системы наблюдалось спустя 3–6 мес. после БНЗТ. Оно имело место у одного из восьми пациентов по протоколу 1998 г. и у 6 из 11 пациентов по протоколу 2001 г. В группе пациентов, проходивших лечение по протоколу 1998 г., медиана выживаемости составила 15,5 мес., годовая выживаемость – 66,7 %. Никто из них не пережил двух лет. В группе пациентов, проходивших лечение по протоколу 2001 г., медиана выживаемости составила 19,5 мес., годовая выживаемость – 63,6 %; 2- и 3-летняя – по 32,7 %. Трое пациентов с глиобластомой прожили более 3 лет. На секции у пяти пациентов не выявлено ни одного случая рецидива опухоли в первичном очаге [413].

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ МЕНИНГИОМАХ

Лечение злокачественных менингиом является сложной нейроонкологической задачей. Медиана выживаемости в рамках нозологии составляет 6,89 года, причем частота рецидивов в течение пяти лет держится на уровне 78–84 % при летальности 69 % [429, 430]. Несмотря на некоторые сообщения о лечении рецидивов злокачественных менингиом, эффективные стандартные подходы терапии отсутствуют. Предклиническое исследование, основанное на данных позитронно-эмиссионной томографии, выявило относительно высокое накопление ВРА тканью этой опухоли. Первое клиническое исследование методики БНЗТ продемонстрировало су-

существенное уменьшение массы опухоли и значительное увеличение продолжительности жизни больного [34]. Затем с 2005 по 2008 г. БНЗТ была проведена группе из 14 пациентов со злокачественными менингиомами. Все случаи, кроме одного, являлись рецидивами заболевания, по поводу которого больным ранее неоднократно проводилась микрохирургия, стандартная рентгенотерапия и в ряде случаев – радиохirurgия. Все 14 случаев были гистологически типированы. Анапластическая менингиома отмечалась у девяти больных, папиллярная менингиома – у двух, палочковидная менингиома – у одного, саркома – у одного и атипичная менингиома – у одного. БНЗТ выполнялась на трех реакторах, KUR, JRR-4 и FiR1, без трепанации черепа и анестезии, с применением комбинации боркаптата и борфенилаланина. BSH вводился внутривенно за 12 ч до сеанса нейтронного облучения из расчета 5 г/кг. Инфузию ВРА выполняли за 2–3 ч до и во время нейтронного облучения из расчета от 500 до 700 мг/кг массы тела. Время экспозиции не позволяло превысить расчетную дозу 15 Гр · экв для здорового мозга и 12 Гр · экв. – для тканей черепа. Контроль МРТ либо компьютерной томографией (КТ) с контрастированием проводился каждые 2–3 мес. Во всех случаях верифицировалась существенная регрессия опухолевого объема сразу после лечения. Медиана выживаемости составила $13,8 \pm 6,4$ мес., а пять из них были живы на момент публикации результатов исследования [431].

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕТСКОЙ НЕЙРООНКОЛОГИИ

Проблемы лечения детской нейроонкологии особенно сложны, так как имеется дополнительный риск – нанесение ущерба развивающейся центральной нервной системе. В условиях инвазии опухоли, внутричерепной гипертензии, послеоперационных повреждений, нейротоксических последствий химиотерапии, а также поздних лучевых реакций почти неизбежны хронические когнитивные расстройства и функциональный дефицит.

Среди 183 пациентов со злокачественными опухолями головного мозга, пролеченных на реакторах KUR и JRR-4 с 1968 по 2005 г., была группа из 29 больных в возрасте до 18 лет, причем 11 пациентов – младше 5 лет [432]. Среди диагнозов у пациентов «детской» группы присутствовали глиобластомы – 4 случая, анапластические астроцитомы – 9 случаев (в том числе олигоастроцитомы и эпендимомы), примитивные нейроэктодермальные опухоли – 7 случаев, глиомы ствола – 6 случаев, анапластическая эпендимома – один случай. Всем пациентам «детской» группы была выполнена интраоперационная БНЗТ с использованием боркаптата натрия. Инфузия BSH проводилась за 12–15 ч до нейтронного облучения и занимала 1 ч. Перед воздействием в целевой области под общей анестезией выполнялась краниотомия. Клинические результаты «детской» группы впечатляют. Семь из 29 пациентов прожили более 10 лет после БНЗТ, причем пять из них имели незначительные осложнения, позволившие им обучаться в колледже. На рис. 94 представлена МРТ одного из пациентов, пережившего 15-летний рубеж.

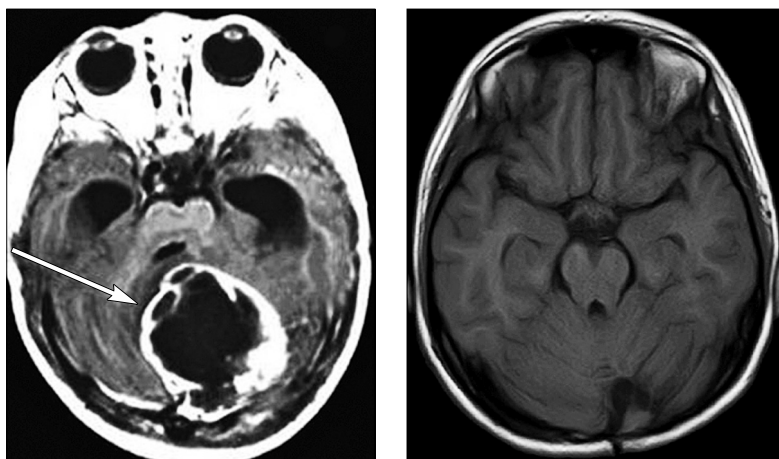


Рис. 94. МРТ пациента до проведения БНЗТ (слева) и через 15 лет после БНЗТ (справа). Стрелка показывает область опухоли [432]

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Рак тканей головы и шеи составляет приблизительно 10 % от всех видов рака, причем до 90 % опухолей этой локализации представлены плоскоклеточным раком. Основой лечения при операбельном первичном очаге является хирургия. Ее главный недостаток, особенно при далеко зашедшей Т-стадии, состоит в снижении качества жизни пациентов, поскольку в области головы и шеи сосредоточено много важных физиологических структур и косметически значимых участков. При неоперабельности образования пациенты становятся кандидатами на лучевую либо химиолучевую терапию. Однако при рецидивах этих опухолей повторные курсы радиотерапии затруднены высокой радиочувствительностью окружающих тканей, а рак головы и шеи может проявлять радиорезистентность. Далеко зашедшие случаи опухолей (Т3-4), не относящиеся к плоскоклеточному раку по гистотипу, например аденокарцинома, мукоэпидермоидный рак, аденоидный и кистозный рак, также могут оказаться радио- и химиорезистентными.

Показаниями к проведению БНЗТ [433] является впервые выявленный, прогрессирующий или рецидивирующий рак тканей головы и шеи (Т3-4) с максимальной глубиной локализации не более 5 см и с необходимым условием: по ПЭТ с применением ^{18}F -ВРА отношение концентраций ВРА в опухоли и в здоровых тканях превосходит величину 2,5 спустя 40 мин после внутривенной инфузии [434]. Пациентами и родственниками подписывается согласие на проведение БНЗТ, исследование одобряется этическим комитетом.

За два часа до нейтронного облучения на ядерном реакторе внутривенно вводили ВРА из расчета 200 мг/кг/ч, а затем во время проведения

облучения проводили дополнительную инфузию ВРА из расчета 100 мг/кг/ч [435]. Концентрацию бора в крови измеряли каждый час с момента начала инфузии ВРА и до окончания нейтронного облучения, выполняли забор образцов венозной крови. Пациенты находились непосредственно под коллиматором в сидячем положении или лежа на спине. На поверхность кожи в пределах поля облучения прикрепляли термолюминесцентные дозиметры и активационные электроды из золота. С целью наращивания поверхностной дозы на поверхность кожи в зоне облучения наносился желатиновый слой в 5 мм. На японских реакторах использовали однофракционную БНЗТ, в Финляндии – две фракции [436]. Терапевтическая расчетная доза в опухоли превышала 20 Гр, максимальная доза для окружающей нормальной ткани не превышала 15 Гр.

Так, с 2003 по 2007 г. в Медицинской школе Кавасаки в Японии проведено лечение 20 пациентам, у 10 из которых был диагностирован плоскоклеточный рак, у семи – рецидивирующие опухоли головы и шеи различной гистологии и у трех – прогрессирующий рак (Т4). Медиана выживаемости составила 15,9 мес. (диапазон показателя 3 – 56 мес.), при этом у 11 пациентов отмечена полная клиническая ремиссия, у семи – частичная. Таким образом, эффективность метода (полная + частичная ремиссии)/общее число больных составила 90 % [437]. Острых или хронических реакций здоровых тканей, серьезнее II степени по RTOG/EORTC, отмечено не было. Десять пациентов умерли через 3–20 мес. (медиана 11,6 мес.) по причине отдаленного метастазирования. 1-летняя и 2-летняя выживаемость составили соответственно 53,8 и 32,3 %, без прогрессирования заболевания – 34,2 и 0 %. Без местного прогрессирования 1-летняя и 2-летняя выживаемость составили 58,8 и 47,7 % соответственно. У всех трех пациентов с прогрессирующим раком БНЗТ стабилизировала прогрессирование первичного очага на протяжении 3 мес., и все они пережили 18 мес.

На реакторе KUR в Японии были пролечены шесть пациентов с рецидивирующим раком головы и шеи, у трех из них диагностирован плоскоклеточный рак, у двух – саркома и у одного – мукоэпидермоидный рак околоушной железы. Полная локальная ремиссия отмечена у одного пациента, частичная – у четырех, стабилизация заболевания – у одного. Эффективность терапии составила 80 %. Четыре пациента умерли спустя 2–10 мес. после БНЗТ. Медиана выживаемости – 6,7 мес. [32].

В Финляндии лечение опухолей головы и шеи проведено двенадцати больным. Полная локальная ремиссия отмечена у семи больных, частичная – у трех, стабилизация заболевания – у двух. Эффективность терапии составила 83 %. Средняя продолжительность жизни при прогрессировании заболевания составила 9,8 мес., медиана выживаемости – 13,5 мес. Пять пациентов продемонстрировали безрецидивную выживаемость 14 мес. [436].

Проведенные исследования показывают, что БНЗТ обеспечивает локальный контроль опухоли и основной причиной смерти пациентов становятся отдаленные метастазы.

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Опухоли щитовидной железы имеют дифференцированную, недифференцированную и анапластическую формы. Недифференцированные формы, как и рецидивы некоторых дифференцированных форм, очень агрессивны и часто приводят к летальному исходу, что делает актуальным использование БНЗТ при этой патологии [438–440].

В *in vitro* исследованиях показано более активное поглощение ВРА у клеточных линий недифференцированного рака в сравнении с линиями клеток человеческой тиреоидной фолликулярной аденомы или здоровой железы. Повышенное накопление ВРА наблюдалось и в культурах клеток анапластического тиреоидного рака [257, 440].

Виттиг и др. [441] анализировали поглощение бора у больных, подвергавшихся оперативному лечению по поводу рецидивов дифференцированного рака щитовидной железы, а также с недифференцированным тиреоидным раком. Перед оперативным вмешательством пациентам вводился боркапнат из расчета 50 мг/кг (некоторым – из расчета 100 мг/кг). Авторы пришли к выводу, что БНЗТ не может быть применено в лечении рецидивов дифференцированного рака щитовидной железы [441].

В Японии в сентябре 2003 г. БНЗТ получил один пациент с рецидивирующим сосочковым раком щитовидной железы. Никаких неблагоприятных эффектов не наблюдалось. После процедуры лечения больной прожил 18 мес. [440, 442].

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ

Прогноз при злокачественной меланоме определяют клинические, гистологические факторы, а также анатомическое расположение опухоли. Хирургия остается основным видом лечения первичной кожной меланомы. Она подразумевает радикальное удаление самого патологического очага в одном блоке с широкой краевой резекцией в пределах визуально неизменных тканей. Это позволяет достичь местного контроля над процессом. Риск отдаленных метастазов в лимфатические узлы, внутренние органы и диссеминация процесса возрастают при увеличении толщины первичной опухоли. Пациентам, страдающим меланомой, толщина которой по Бреслоу не менее 2 мм, необходимо осуществлять одномоментную полную лимфодиссекцию при микроскопическом подтверждении поражения ближайшей группы лимфоузлов. Пациенты, у которых толщина опухоли по Бреслоу более 4 мм, должны рассматриваться как кандидаты на дополнительное лечение высокими дозами интерферонов [443]. При стандартной терапии диссеминарованная меланوما редко излечима.

Лечение меланомы слизистой оболочки головы и шеи слабо стандартизировано. Хирургия избирается как первая линия при резектабельности образования. Радиотерапия применима как паллиатив при неоперабельных метастатических меланоммах, а также при вовлечении в процесс зоны лица, когда широкая хирургическая резекция даст косметический и функциональный дефект, или в случаях отказа пациентов от хирургического лечения

[444]. Ограниченность показаний к радиотерапии объясняет отрывочность сведений о ее эффективности при первичных меланомах слизистых оболочек [445]. Местная радиотерапия часто используется после хирургии у пациентов с «сомнительными» краями раны. Также для лечения меланом применяют брахитерапию нейтронами с радиоизотопом на основе ^{252}Cf [446], протонную терапию [447], химио- и иммунотерапию [448], однако такое адьювантное лечение требует серьезных рандомизированных исследований.

Проф. Мисима с группой университета Кобэ начали исследование возможностей БНЗТ при злокачественной меланоме в 1972 г. [442, 449]. Последующие клинические исследования эффективности БНЗТ при меланоме выполнялись с 1994 г. в Массачусетском технологическом институте [450–452], с 2002 г. – в Петтене (Нидерланды) [24, 453], с 2003 г. – на аргентинском реакторе RA-6 [454, 455], с 2003 г. – на реакторах KUR и JRR-4 в Японии [456]. Среди пациентов, прошедших БНЗТ, больных с меланомой существенно меньше, чем с глиобластомой. Это объясняется большей доступностью меланомы для хирургического лечения. В каждой исследовательской группе имелся собственный протокол и определенные результаты [448].

Показаниями к проведению БНЗТ являются злокачественная меланома, подтвержденная гистологически, либо меланома, рецидивировавшая после стандартных методов лечения. Пациенты должны быть без серьезной сопутствующей патологии, с допустимыми гематологическими показателями, с ожидаемой общей продолжительностью жизни не менее 1 года, с сохраненными почечными и печеночными функциями, давшие письменное согласие на участие в БНЗТ. Протокол 11011 EORTC для БНЗТ метастатической меланомы содержит дополнительные критерии [453, 457]: 1) облучению подвергаются церебральные метастазы меланомы либо метастазы мягких тканей головы, шеи, конечностей, 2) обязательна МРТ-верификация диагноза, 3) участок воздействия ранее не был подвергнут лучевым методам лечения, 4) у пациента не должно оставаться токсических эффектов предшествовавшей противораковой терапии и 5) результаты позитронно-эмиссионной томографии с применением ^{18}F -ВРА, которые показывают, что отношение концентраций ВРА в опухоли и в здоровых тканях превосходит величину 2,5 [456].

Из технических особенностей можно отметить применение термопластов толщиной порядка 10 мм, содержащих в составе ^6Li для защиты нормальных тканей от нейтронного излучения (рис. 95) и фиксацию пациента к выходному порту нейтронного источника (рис. 96) [448].

В университете Кобэ с 1987 по 2005 г. БНЗТ проводилась 24 пациентам с меланомами. В группу вошли 10 мужчин и 14 женщин в возрасте 48 – 85 лет (средний возраст 67 лет). Гистологические типы опухолей: акролентингинозная меланома – 13; узловатая меланома – 6; лентигомалигнизированная меланома – 5. По локализации опухолей: на подошвах ног – 14 случаев; на лице – 6 случаев; на ноге – 2 случая и на пальцах – 2 случая. Зонами воздействия в 20 случаях являлись первичные опухоли, в 4 – метастазы. После 3–5-часовых инфузий борфенилаланина из расчета 170–210 мг/кг проводилось облучение. Поглощенные дозы в ткани меланомы имели величину



Рис. 95. Термопластическая защита здоровых тканей при БНЗТ меланомы носовой полости

ну от 18,6 до 68,5 Гр. Полный регресс заболевания отмечен в 75 % случаев первичных меланом и у 50 % больных при метастатических поражениях. Среди первичных меланом полный регресс опухоли достигнут в 33 % случаев узловых и в 83 % – неузловых форм, причем ни одно из этих образований не рецидивировало в течение последующего периода наблюдения (от 4 до 15 лет). Результаты БНЗТ для не-

узловых форм существенно лучше, чем для узловых меланом. Это могло быть вызвано разницей в накоплении бора, однако непосредственного измерения концентраций в опухолях во время нейтронного облучения не проводилось. Общая 5-летняя выживаемость составила 60 %, а при первичных меланомах – 75 %. Четверо больных с диссеминированной меланомой умерли в течение трех лет после БНЗТ вследствие прогрессирующего системного поражения. Обратим внимание на величину поглощенной дозы для кожи – от 12 до 37,1 Гр. В шести случаях был превышен пороговый уровень поглощенной дозы для кожи, но у трех пациентов (15,7, 24 и 37,1 Гр) терапия радиационного дерматита оказалась эффективной, в то время как у других трех (22,3, 23,4 и 29,2 Гр) развилось серьезное лучевое поражение, вылив-

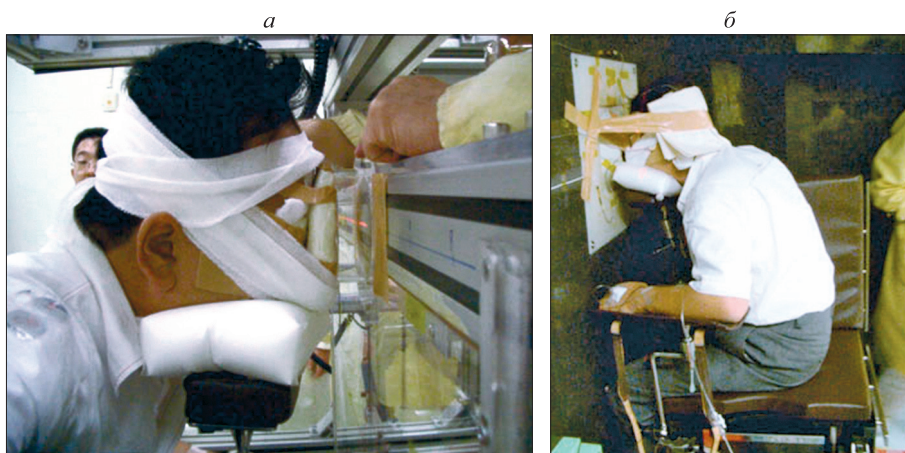


Рис 96. Предварительная (а) и окончательная (б) фиксация больного к выходному порту ядерного реактора

шея в последующую трансплантацию кожного участка. Во всех остальных случаях была отмечена минимальная лучевая реакция кожи [448].

В Массачусетском технологическом институте в 1994 г. БНЗТ выполнялась четырем пациентам с меланомой кожи конечностей. Больные получали ВРА перорально из расчета 400 мг/кг. Кровь забирали непосредственно перед облучением. Для определения внутриклеточных концентраций ^{10}B выполняли биопсию опухоли и нормальной ткани. Дозовая нагрузка на здоровые ткани не превышала 2,5 Гр за фракцию. Каждый пациент получал по одной фракции 4 дня до суммарной очаговой дозы на здоровую ткань 10 Гр. Токсические реакции на бор отсутствовали как при исследовании, так и в катамнезе. У пациентов не выявлено постлучевых реакций тканей. Даже на самых низких дозах у всех отмечался частичный локальный ответ с дальнейшим прогрессированием у трех пациентов. У одного пациента отмечен полный ответ со стороны опухолевого очага, а рецидива меланомы в пределах области облучения не отмечено и в катамнезе [449, 451].

Эффективность и безопасность использования ВРА при БНЗТ изучена в рамках исследования EORTC 11011 на реакторе в Петтене (Нидерланды) и в клинике университета Эссен (Германия) в 2002 г. Непосредственно перед каждым облучением внутривенно с экспозицией 90 мин пациент получал ВРА на фруктозе из расчета 350 мг/кг. Концентрацию бора в образцах здоровых и анаплазированных тканей оценивали после их планового хирургического забора, предварявшего облучение. Микроскопическое распределение ^{10}B оценивали с помощью лазерных методик. В случае операбельности образования и метастазов дополнительно изучали биораспределение и за 120 мин до операции через центральный венозный катетер вводили ВРА из расчета 350 мг/кг с инфузией в течение 90 мин. При заведомой неоперабельности сразу использовали БНЗТ. У четырех пациентов с диссеминированным метастатическим поражением весь мозг подвергался гомогенному воздействию с пяти позиций последовательно двумя фракциями, проводимыми через день. Вторая фракция позволяла корректировать «холодные» и «горячие» участки, связанные с разницей концентраций ^{10}B в первый день. При расчетах дозы ткань опухоли включали в общую массу ткани мозга, концентрация бора составляла 55,2–72,3 ppm, соотношение ткань опухоли/кровь – 3,4–4,3. Средняя поглощенная доза на весь мозг составляла 7 Гр без превышения кожной дозы 22 Гр и дозы на хиазму 8 Гр. После лечения у одного пациента отмечалась аритмия, у второго – эпилептический приступ. Никто не прожил дольше трех месяцев, отмечены лишь частичные ответы или стабилизация процесса [24, 453].

В 2003 г. в Аргентине БНЗТ подверглись трое пациентов со множественными подкожными метастазами меланомы конечностей, прогрессировавшими на фоне химиотерапии, но не имевшими отдаленных метастазов. Кожа рассматривалась как мишень реализации риска ранних и поздних токсических реакций, а кожная доза лимитировалась вне зависимости от концентрации бора в ткани опухоли. ВРА на фруктозе вводился внутривенно в течение 90 мин из расчета 14 г/м². При планировании дозиметрии изучалось биораспределение бора в образцах крови, которые брались

каждые 10 или 15 мин на протяжении 300 мин. Биопсия нормальной кожи и самой опухоли выполнялась через 1 ч после окончания инфузии ВРА, вслед за чем проводилось шесть сеансов облучения нейтронным пучком. Диапазон доз на кожу составлял 16,5–24 Гр. Расчетная доза в ткани опухоли вычислялась из соотношения концентрации бора ткань опухоли/кровь 3,5. Период наблюдения составлял не менее 10 мес. Поздних токсических реакций не отмечено. У двух пациентов развился острый лучевой дерматит 1-й степени (RTOG/EORTC). Полный регресс отмечался во всех узлах меланомы у одного пациента с наиболее высокими подведенными к опухоли дозами (43–57 Гр) и возникшим острым лучевым дерматитом 3-й степени. [454, 455].

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

В Медицинской школе Кавасаки БНЗТ проводилась пациентам с меланомами слизистых оболочек головы и шеи. Расчету доз предшествовала позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ВРА [458]. ВРА вводился первые 2 ч из расчета 500 мг/кг при скорости инфузии 200 мг/кг/ч, после чего в оставшийся 1 ч скорость инфузии уменьшалась до 100 мг/кг/ч, сочетаясь с облучением. Концентрация ^{10}B в крови после нейтронного облучения сохранялась на уровне 96 % от исходной [453]. Поглощенные дозы для здоровых тканей и меланомы вычислялись исходя из среднего уровня содержания бора в крови, показаний прямой дозиметрии в области опухоли с использованием золотых электродов, а также результатов ПЭТ с ^{18}F -ВРА. При небольшой толщине и малых размерах опухоли градиент концентрации бора ткань опухоли/здоровая ткань по умолчанию принимался за 3 [449]. Независимо от концентрации ^{10}B в опухоли максимальные поглощенные для неизменной кожи и слизистой оболочки дозы составили 18 Гр, для глаз – 11 Гр.

В 2005–2007 гг. БНЗТ получили семь мужчин и четыре женщины в возрасте 55–74 лет (средний возраст – 69 лет). Среди них первичные меланомы слизистых наблюдались у девяти больных, метастазы меланомы – у двух. Первичные опухоли локализовались в носовой полости у шести пациентов, в верхнечелюстной пазухе – у двух, на *labia minora* – у одного. Два пациента с метастатической меланомой подвергались резекции первичной опухоли, но имели поражение единичного цервикального лимфоузла. Период наблюдения составлял от 22 до 40 мес. У пяти пациентов наблюдался полный терапевтический ответ на БНЗТ, у пяти – частичный ответ, один больной динамики не продемонстрировал. Местных рецидивов не наблюдалось у трех из пяти больных с полным ответом, а также у двух из пяти с частичным ответом. У шести пациентов с местным прогрессированием меланомы возобновился рост опухоли в течение двух лет после БНЗТ. Среди осложнений преобладали острый радиационный мукозит и радиационный дерматит, тяжесть не превышала 3-й степени, а продолжительность – нескольких месяцев. Ни у кого из пяти оставшихся в живых до конца наблюдения не отмечено отсроченных реакций на лечение. Шесть из 11 пациен-

тов умерли спустя 6–18 мес. после БНЗТ при явлениях диссеминации меланомы, причем у четырех отмечались местные рецидивы. Лишь один из пяти пациентов, показавших полный ответ, остался жив и не имел признаков местного или системного процесса.

Описан случай БНЗТ пациента с меланомой носовой полости после хирургии и химиотерапии. Несмотря на полный терапевтический ответ на облучение, пациент умер спустя 10 мес. от метастаза в мозг, хотя местного рецидивирования процесса не было [448]. В этих условиях целесообразно выполнение второго сеанса БНЗТ спустя 3–6 мес. после первого, применение комбинации боркаптата и борфенилаланина, как при лечении глиом [408,459], а также сочетания БНЗТ с трехмерной конформной радиотерапией, протонным облучением, химиотерапией. Перспективной может оказаться БНЗТ при меланоме в качестве неадьювантного лечения, когда при полном терапевтическом ответе хирургия не используется, а в остальных случаях больные подвергаются оперативному лечению [448].

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

Среди пациентов с метастатическими поражениями доминируют больные с вторичными новообразованиями печени, поскольку через этот орган транзитом проходит весь объем висцеральной крови, что позволяет отделившимся клеткам первичных опухолей проникать через узкие печеночные каналы и оседать в ее паренхиме. Вопрос о способе лечения метастатического поражения печени в каждом случае решается индивидуально. Резекция – единственный радикальный метод с наилучшим терапевтическим эффектом, однако она выполнима менее чем в 30 % случаев. Разработан показатель клинической эффективности, основанный на объеме печени, который должен остаться после резекции. У больных с сохраненной печенью он составляет 25 %, у больных после химиотерапии, а также страдающих диабетом, жировым гепатозом или фиброзом печени, – 40 %, а у больных с циррозом – 60 %.

Локальная абляция подразумевает использование ряда методов, направленных на деструкцию опухоли *in situ* физически (термо- и криодеструкция) или химически (этанол, формалин). Чаще используются криодеструкция, лазерная или микроволновая ампутация, этаноловая инъекция, ультразвук, хотя все эти методы малоприменимы в ситуациях диссеминации и проблемной локализации опухолевых узлов. Химиотерапия, как системная, так и через печеночные артерии, несмотря на широкое использование при метастазах в печень недостаточно эффективна.

В 2001 г. была разработана и реализована программа БНЗТ метастатического рака печени. Первая стадия программы предусматривала предварительную «загрузку» опухолевых клеток соединением, содержащим ^{10}B , до минимальной концентрации 40 ppm при градиенте концентрации содержания бора в ткани опухоли и здоровой ткани не менее 3. Вторая стадия включала хирургическую изоляцию печени, ее промывку от содержащегося

экстрацеллюлярно ^{10}B , термическую защиту органа от нормотермической ишемии и удаление содержащейся остаточной крови. Это уменьшало риск неспецифического радиационного повреждения сосудистых структур и инфекции. Третья стадия подразумевала экстракорпоральное облучение печени тепловыми нейтронами путем иммерсии изолированного органа в соответствующем нейтронном поле, но не в пучке. Четвертая стадия предусматривала имплантацию облученной печени обратно в организм пациента.

На ранней хирургической фазе была проведена широкая подреберная лапаротомия с открытым исследованием локализации рака, инфузией препаратов бора и общей подготовкой к последующему облучению. Инфузия ВРА осуществлялась в дозе 300 мг/кг. При массе пациента 70 кг необходимо было ввести 720 мл раствора фторированного ВРА в течение 2 ч, для чего использовался нагнетательный насос со скоростью подачи 360 мл/ч. Спустя 1 ч после начала инфузии и в конце всего периода лечения осуществлялся забор образцов опухоли и здоровой ткани печени для определения концентрации B^{10} и оценки распространенности процесса. Длительность облучения составляла 10 мин. Концентрацию бора измеряли методом спектроскопии [460] в двух парах опухолевых образцов и образцах нормальной ткани, извлеченных из печени через 1 и 2 ч от начала инфузии ВРА в растворе фруктозы; результаты представлены в табл. 16.

В эксперименте участвовали два пациента. В ходе лечения печень помещали в стерильный тефлоновый мешок с охлажденным физиологическим раствором. Затем его укладывали в прочный тефлоновый транспортный кейс, толщина которого позволяла надежно защитить орган от механических повреждений и гарантировать надлежащую тепловую изоляцию. Поверх охлажденного до 4°C физиологического раствора помещали слой сухого льда для сохранения температуры. Количество сухого льда экспериментально подбирали так, чтобы печень находилась при постоянной температуре приблизительно 4°C по крайней мере в течение одного часа. Для обоих пациентов время от забора до реимплантации органа составляло 45 мин. Температура органа контролировалась двумя термочашами, напрямую контактировавшими с тефлоновым мешком (один на вершине и один в основании), в котором находилась печень.

Для каждого пациента был разработан индивидуальный план лечения. С использованием данных компьютерной томографии разработали геомет-

Т а б л и ц а 16

Взаимосвязь концентрации бора и поглощенной дозы в тканях печени и в опухоли у пациентов, получавших БНЗТ [461]

Образец	Концентрация бора, ppm		Поглощенная доза, Гр	
	Первый пациент	Второй пациент	Первый пациент	Второй пациент
Ткань опухоли	47 ± 2	45 ± 5	18 ± 1	18 ± 1
Ткань печени	8 ± 1	8 ± 1	$6 \pm 0,3$	$6 \pm 0,3$
Градиент опухоль/печень	5,9	5,6	3	3

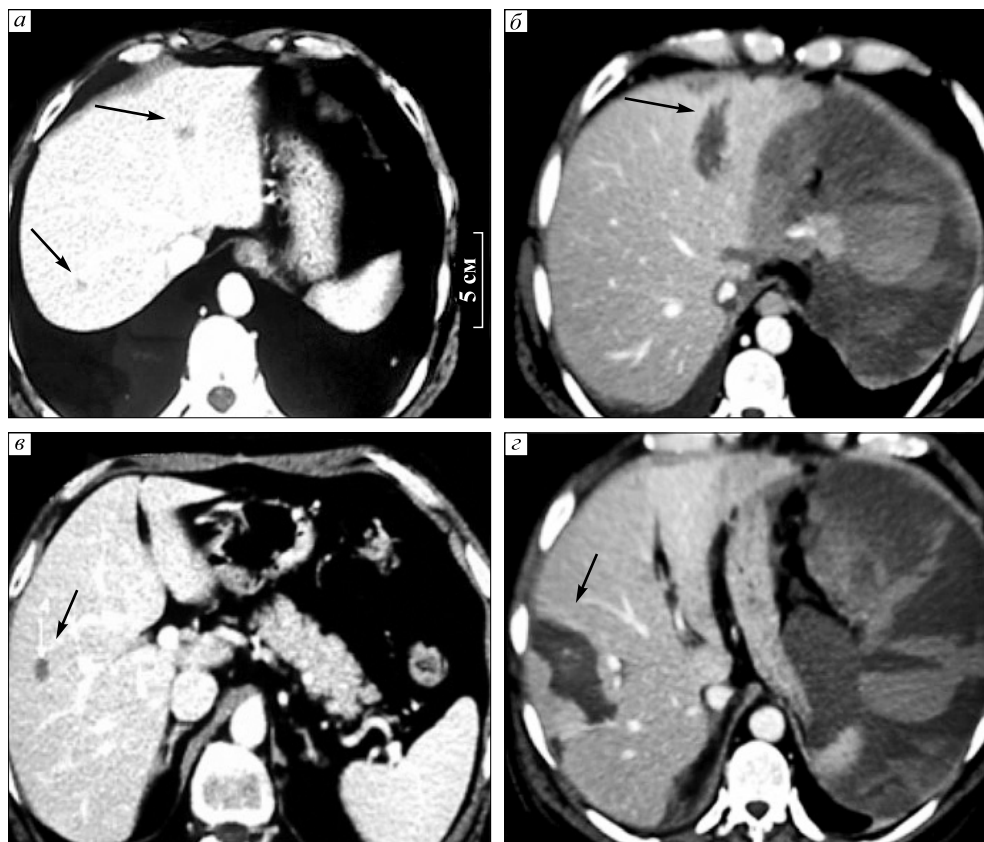


Рис. 97. Ранние эффекты экстракорпоральной БНЗТ печени. КТ печени первого пациента: *а, в* – предоперационная КТ (стрелками показаны метастазы); *б, г* – КТ через 7 дней после лечения (стрелками показана некротическая трансформация метастазов) [462]

рическую модель, учитывавшую размеры органа, после чего вычисляли распределение поля нейтронов внутри печени. В результате проведения БНЗТ у пациентов наблюдалась зона обширного некроза на месте метастазов, а также в сопряженных с ними областях, однако прогрессирование процесса прекратилось. На рис. 97 и 98 представлены КТ-снимки результатов БНЗТ для этих пациентов.

В конце первого месяца во время восстановления от постлучевого синдрома у одного пациента, исходно имевшего патологию сердца, возник тромбоз печеночной артерии. Позднее произошла внезапная остановка сердца, ставшая причиной его смерти спустя 33 дня после операции. Аутопсия выявила макро- и микроскопические доказательства массивного некроза коагуляционного типа всех метастазов печени. В гистологических образцах была обнаружена интенсивная и широко распространенная гиперплазия клеток

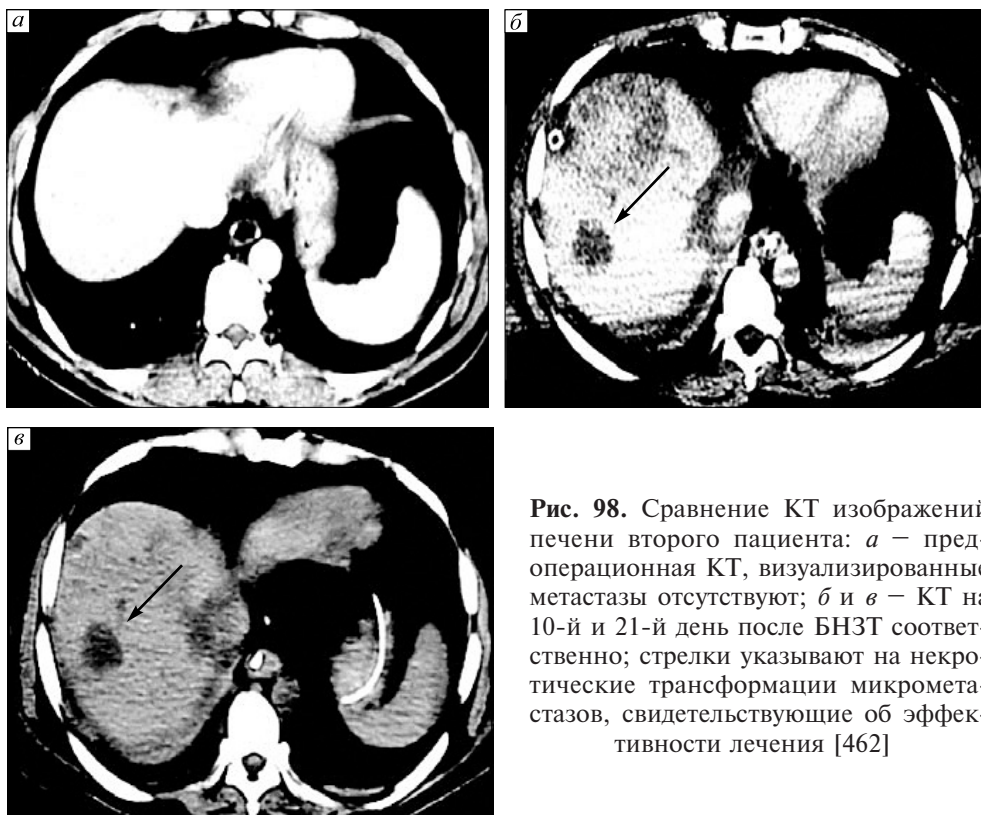


Рис. 98. Сравнение КТ изображений печени второго пациента: *а* — предоперационная КТ, визуализированные метастазы отсутствуют; *б* и *в* — КТ на 10-й и 21-й день после БНЗТ соответственно; стрелки указывают на некротические трансформации микрометастазов, свидетельствующие об эффективности лечения [462]

Купфера с ясными симптомами фагоцитарной активности лейкоцитов и гепатоцитов [462].

У другого пациента наблюдался регресс радиологических проявлений некроза в печени и восстановление нормальной печеночной ткани. Качество жизни настолько улучшилось, что пациент женился. Спустя 12 мес. после БНЗТ возник первый рецидив. После повторной хирургии пациент вновь вернулся к активной жизни. Однако спустя 33 мес. после БНЗТ возникли новые рецидивы. Больной подвергался химиотерапии. Он умер от канцероматоза брюшины через 44 мес. после БНЗТ. Весь этот период, кроме последних месяцев, его качество жизни оставалось высоким [461].

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПРИМЕНЕНИЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Одним из новых направлений использования БНЗТ является лечение радиоиндуцированных новообразований, например остеогенной саркомы. Заболеваемость ею колеблется от 0,03 до 0,3 % всех онкологических больных, прошедших лучевую терапию. Опухоль агрессивна, часто рецидивирует и имеет плохой прогноз. Радикальное хирургическое лечение выполнимо не всегда, а медиана выживаемости не превышает 29 мес.

Для решения этой проблемы группой проф. Митина в Москве на базе учебного реактора Московского инженерно-физического института проведены предклинические исследования на собаке, страдавшей остеогенной саркомой бедра [463]. Успешный их результат позволил японским коллегам осуществить БНЗТ пациентки 54 лет с рекуррентной радиоиндуцированной остеосаркомой левой затылочной кости [464]. Десятью годами ранее ей была выполнена резекция матки (диагноз – рак тела матки). Спустя два года она прошла курс химиотерапии и лучевую терапию головного мозга по поводу метастазов. Еще через 6 лет была диагностирована радиоиндуцированная остеосаркома левой затылочной кости, выполнена резекция опухоли и проведен курс химиотерапии. Спустя год в левой затылочной области опухоль рецидивировала, МРТ выявляла эпидуральное образование с инвазией в левый поперечный и сигмовидный венозные синусы, а также в подкожную клетчатку. Развилась cerebellarная атаксия. Опухоль была иноперабельной и химиорезистентной, соответствовала критериям Джахана для радиоиндуцированной остеогенной саркомы. Больной была проведена БНЗТ.

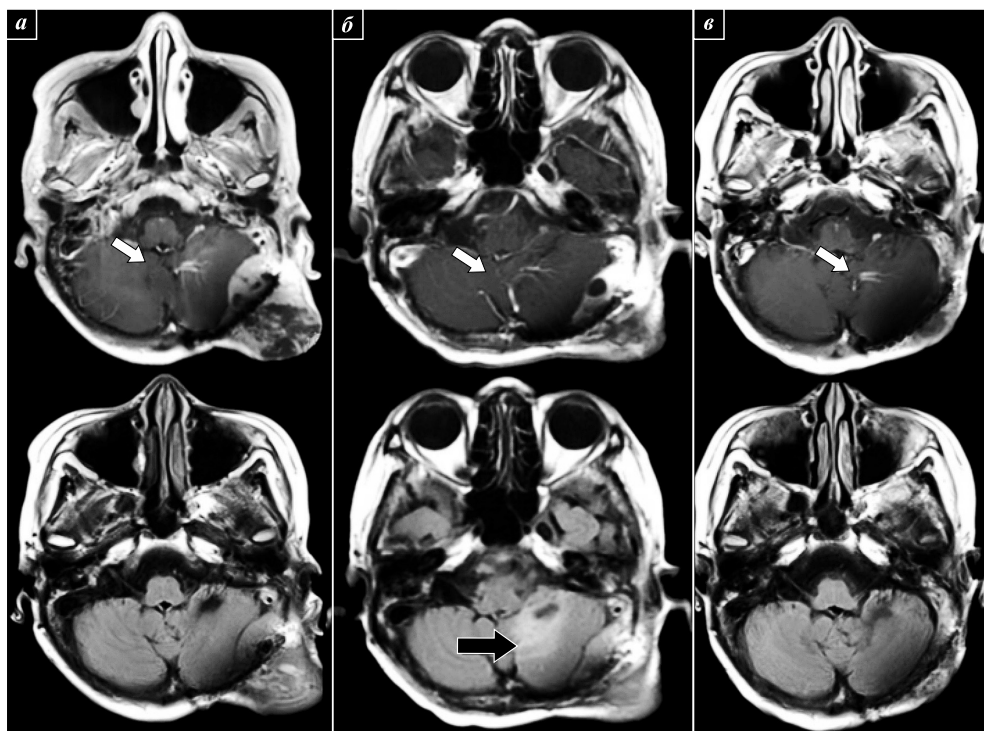


Рис. 99. МРТ головного мозга пациента за 1 мес. до БНЗТ (а), через 4 дня (б) и через 3 мес. (в) после БНЗТ; сверху – контрастная МРТ, снизу – МРТ в режиме FLAIR. Белые стрелки указывают на случайную находку венозной ангиомы. Опухоль регрессировала, однако усилился перифокальный отек мозжечка – черная стрелка [464]

За 3 ч до начала облучения внутривенно вводился ВРА из расчета 500 мг/кг массы тела. За 2 ч до начала облучения скорость инфузии снизили до 200 мг/кг. Во время самого сеанса облучения инфузия ВРА продолжилась в течение 1,2 ч из расчета 100 мг/кг. Концентрация бора в крови контролировалась при почасовых заборах проб до момента облучения. Время нейтронного воздействия составило 70 мин, обеспечив дозную нагрузку на здоровый мозг в пределах 13 Гр по требованию протокола облучения менингиом. Кожу, чуть выше опухоли, экранировал болюс из натрия полиакрилата толщиной 1 см, снижая поверхностную плотность потока нейтронов.

Через день после БНЗТ у пациентки усугубились неврологические расстройства. Компьютерная томография выявила перифокальный отек, купированный дегидратацией и введением стероидов. Однако через четверо суток после БНЗТ на МРТ сохранялась зона отека, хотя симптоматика регрессировала. Спустя три недели пациентка самостоятельно ходила. Размеры подкожной части опухоли резко сократились. Радиопоражений кожи не возникло, хотя наблюдалась аллопеция в зоне нейтронного воздействия. Контроль МРТ через 3 мес. верифицировал регресс опухоли и исчезновение отека мозжечка. Через 6 мес. клинической симптоматики или осложнений не наблюдалось. На рис. 99 представлены МРТ-снимки головного мозга у этого пациента в динамике. Этот опыт лечения радиоиндуцированной саркомы свидетельствует о благоприятных перспективах применения БНЗТ при неоперабельных видах опухолей, резистентных в отношении любых других способов лечения.

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Повторное облучение при местном рецидиве рака легкого малоприменимо из-за высокого риска тяжелых местных лучевых реакций. К сожалению, у этой категории онкологических больных даже после комбинированного лечения высок риск рецидивов опухоли легкого с инвазией в грудную стенку. Между тем БНЗТ при рецидиве рака легкого позволяет подвести к опухоли высокие дозы с минимальным воздействием на окружающие ткани [465]. Это дает возможность предполагать, что при лечении рецидивирующего рака легкого БНЗТ имеет серьезный потенциал для своего развития как перспективного варианта лечения.

Клинические испытания БНЗТ при лечении больных с рецидивирующим раком легкого проводились на реакторе KUR. Использовался пучок нейтронов, подававшийся через круговые коллиматоры диаметром от 10 до 15 см с экспозицией от 30 до 60 мин. Раствор ВРА на фруктозе вводился внутривенно со скоростью 200 мг/кг/ч в течение 2 ч до облучения. Во время облучения скорость инфузии составляла 100 мг/кг/ч. Один из пациентов – 62-летний мужчина с диагнозом аденокарцинома легких в клинической стадии T1aN0M0 после лобэктомии левой нижней доли [465]. Пятнадцать месяцев спустя в язычковом сегменте левого легкого был выявлен рецидив. Проведена резекция сегмента. Через год после курса химиотерапии

компьютерная томография выявила местный рецидив в грудной стенке слева, с деструкцией ребер, размером $10 \times 10 \times 4$ см. Проведена лучевая терапия общей дозой 60 Гр. Спустя 49 мес. у пациента появились боли в грудной клетке. ПЭТ–КТ выявила признаки продолженного роста опухоли без отдаленных метастазов. Принято решение применить БНЗТ. После введения ВРА и до сеанса БНЗТ выполнялась ПЭТ–КТ, показавшая хорошее накопление бора в опухоли (градиент концентрации бора в опухоли к концентрации бора в крови 3 : 1). В поле облучения находилась верхняя часть нисходящей ободочной кишки, создавая риск лучевого колита. Через 51 мес. после первичной лучевой терапии проведено две фракции БНЗТ с месячным интервалом между ними. Распределение дозы в объеме опухоли составляло 11–51 Гр для первой фракции и 13–60 Гр для второй. Максимальные поглощенные дозы для кожи, нормальных тканей легких и кишечника составили за первую фракцию 5,7, 9,2 и 15 Гр, за вторую – 7, 11 и 15 Гр соответственно. Спустя 3 мес. после БНЗТ исчезла боль в грудной клетке. В течение 8 мес. наблюдений осложнений не отмечалось. На девятом месяце при ПЭТ–КТ был выявлен рост опухоли в области наименьшей поглощенной дозы. Пациент получил еще 24 фракции лучевой терапии с модулированной интенсивностью в дозе 64,8 Гр.

Результаты лечения подтверждают, что БНЗТ обеспечивает подавление основной части опухоли без лучевых осложнений, а местные рецидивы располагаются на краю поля облучения и являются следствием негетерогенности нейтронного пучка. В целом метод позволяет подвести высокие дозы с хорошим терапевтическим градиентом между опухолью и здоровыми тканями. Однако ослабление нейтронного пучка в тканях делает БНЗТ наиболее эффективной в лечении местных рецидивов опухоли, располагающихся неглубоко, инвазирующих поверхностные ткани, стенку грудной клетки или плевру и малодоступных для стандартной лучевой терапии.

Глава 9

НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Современная онкология – область фундаментальных и нерешенных проблем лечения, в которой идет постоянный поиск более эффективных и в то же время менее токсичных технологий и средств воздействия на опухоль, позволяющих не только увеличить продолжительность, но и улучшить качество жизни пациентов. Внедрение новых средств и методов лечения в медицине требует всесторонней проверки безопасности и эффективности [466]. С этой целью разработаны сложные правила, регламентированные государственным законодательством и международным правом. Только после положительных предклинических исследований и клинических испытаний становится возможным широкое использование новых методик для лечения пациентов. Такая стратегия испытана и хорошо работает для фармпрепаратов и способов лечения, основанных на монофакторном воздействии. Однако, чтобы тестировать и применить бинарные методики, такие как БНЗТ, на сегодняшний день отсутствует четко сформулированный проект клинических испытаний [467]. Эта ситуация связана с особенностями применения БНЗТ и проблемами, решение которых зависит от клинических испытаний.

Основная особенность БНЗТ состоит в том, что ее концепция существенно отличается от обычных методов лечения. Так, существующие радиологические методы оптимизируют распределение дозы, изменяя параметры пучка, добиваясь максимально возможного конформного воздействия на опухоль (селективное повреждение образования с баллистической точностью). Напротив, БНЗТ может воздействовать на всю паратуморозную область, т.е. не только на область, где визуализируется основная масса опухоли, но и на зоны, где могут находиться отдельные измененные клетки. Селективное повреждение опухолевых клеток достигается не первичным воздействием собственно ионизирующего пучка, а обеспечивается реакциями нейтронного захвата в клетках, где присутствует бор-10, распадающийся при этом на высокоэнергетические частицы, которые, собственно, и являются поражающим фактором. Терапевтический эффект, таким образом, появляется в том и только том случае, когда бор-10, доставленный в опухоль специальным агентом, облучается тепловыми нейтронами [467, 468]. Также стоит обратить внимание на то, что все ранее используемые облучательные комплексы были расположены на ядерных реакторах, а вовсе не в медицинских учреждениях, что порождало дополнительные проблемы при разработке методики и ограничивало контингент пациентов.

Проблемы, для решения которых необходимы клинические испытания, видятся в следующем:

1. Для БНЗТ отсутствуют стандарты дозиметрии и дозного распределения, как и стандарты определения концентрации бора и его распределения в тканях организма и в опухоли. Так, для определения концентрации бора существуют различные методы, которые предоставляют ценную, но часто существенно различающуюся информацию, что затрудняет процедуру их сопоставления. Вместе с этим не все методы детекции бора приемлемы для клинического использования, поскольку сроки получения результатов могут варьироваться от нескольких дней до недель.

2. Для проведения БНЗТ использовали нейтронные пучки, не приспособленные для клинической практики, что приводило к сложному распределению поглощенной дозы, имеющей в структуре как высокоэнергетические, так и низкоэнергетические составляющие. В связи с этим стоит проблема получения нейтронного пучка, отвечающего клиническим требованиям.

3. Бинарная природа источника воздействия, лежащая в основе БНЗТ, требует исследования свойств соединений, используемых для доставки бора в опухолевые клетки, – агентов доставки. Носитель бора не может быть токсичен, он не должен обладать собственным терапевтическим эффектом и для него обязательно стандартное клиническое тестирование, как и для любого другого фармпрепарата. Однако общепринятые методики проверки в такой ситуации не всегда выполнимы [433].

4. Параметры нейтронных пучков, получаемых как на ядерных реакторах, так и с помощью ускорителей заряженных частиц, могут значительно отличаться друг от друга. Это осложняет проведение исследований и проблематизирует стандартизацию, необходимую для развития метода.

5. Несмотря на большое количество предклинических исследований, их результаты слишком часто недостаточны, противоречивы и плохо сопоставимы. Большинство ранних предклинических и клинических исследований не отвечают сегодняшним стандартам, например, стандарту GMP. Они проводились на устаревшем по современным меркам оборудовании. В связи с этим их результаты могут интерпретироваться лишь с большой осторожностью, особенно при разработке концепции развития метода и планирования клинических исследований.

Организационные проблемы развития БНЗТ связаны с рядом аспектов:

1. До настоящего времени коммерческие компании проявляют весьма скромный интерес к синтезу лекарственных средств и технологическим решениям, необходимым для БНЗТ, поскольку метод весьма далек от практической демонстрации своих преимуществ по сравнению со стандартным лечением, а любое производство в фармацевтической промышленности нуждается в сложных специализированных комплексах и финансовых ресурсах.

2. Проведение клинических испытаний БНЗТ ввиду ее сложной и междисциплинарной природы требует экспертизы многих областей, таких как физика, химия, радиобиология, радиоонкология и фармакология. Та-

кое знание обычно доступно только в специализированных и разнопрофильных академических учреждениях. Кроме того, БНЗТ нуждается в экспертизе специалистов, например, в ядерной физике, не имеющих знаний в медицинской сфере и представлений о тонкостях процедуры клинических испытаний.

3. Поскольку БНЗТ осуществима лишь в специализированных многопрофильных и высокотехнологичных учреждениях, пациенты часто вынуждены перемещаться на большие расстояния. Это осложняет возможности своевременного, квалифицированного и хорошо документированного процесса лечения, а также последующего наблюдения за ними.

4. Необходимость межгосударственного сотрудничества в проведении клинических проектов требует согласования законодательства всех вовлеченных стран и стандартизации видов деятельности в области БНЗТ. Наряду с этим существует проблема выстраивания доверительных отношений между международным профессиональным медико-научным сообществом и пациентами, а также их родственниками.

Все эти аспекты делают клинические испытания в данной области вызовом для ученых и специалистов. Они требуют инновационных концепций не только в организационном и административном контексте подготовки клинических испытаний, но в строгой проверке качества всех принимаемых решений.

Клинические испытания должны строго базироваться на предклинических данных. Любому исследованию препарата или воздействию на пациента предшествует всесторонняя и многоэтапная проверка на клеточных культурах и животных. Этот процесс включает несколько фаз. Фаза 0 – характеристика, анализ проблемы, характеристика задач, междисциплинарный синтез. Фаза 1 – кратковременные исследования токсичности, первые фармацевтические исследования на животных, завершение химической оценки, составление предформулировки, проверка *in vitro* и *in vivo* для определения токсических и фармакологических эффектов, тестирование токсикогенности, изучение поглощения лекарственного средства, оценка метаболизма препарата и токсичности метаболитов, определение скорости экскреции лекарственного средства и его метаболитов. Фаза 2 – начало проверки на человеке. Предклинические испытания обычно проводятся фармацевтической промышленностью. Они требуют высокой степени стандартизации и соответствия существующему законодательству. Только при результатах, показывающих, что лечение безопасно, переходят к клиническим испытаниям. Препараты, используемые для этих целей в БНЗТ, BSH [19] и ВРА [251], синтезированы и проверены прежде, чем современные правила фармакоконтроля вошли в применение. Поэтому результаты ранних предклинических и клинических исследований обоих составов должны интерпретироваться с осторожностью. Хотя оба препарата используются в клинических испытаниях и значительная часть их свойств изучена, но информация относительно метаболизма все еще отсутствует. Что касается новых препаратов для БНЗТ и их проверки, то она должна соответствовать уста-

новленным правилам предклинического тестирования с начальных этапов исследования. Иного пути в клинику нет даже для самого многообещающего препарата.

После успешных предклинических исследований эффективность нового метода лечения оценивается через ряд клинических испытаний, методологически выстроенных с учетом проверки безопасности и эффективности. Клинический этап испытания новых препаратов обычно проходит четыре обязательные фазы [468]. При успешном прохождении через фазы 0–3 лекарственное средство будет одобрено для широкого использования. Учитывая бинарную природу БНЗТ, имеет смысл адаптировать эти фазы к установленным стандартам специфики метода.

Фаза 0 клинических испытаний обычно исследует фармакодинамику и фармакокинетику нового лекарственного средства в минимальных, заведомо субтерапевтических дозах. Фармпрепарат для БНЗТ должен дополнительно проверяться на селективность поглощения тканью опухоли, а все исследование обладать серьезной доказательной базой данного факта. Возможность однозначной трактовки конечного результата (показатель концентрации бора в клетках) чрезвычайно облегчает задачу исследователя, но не избавляет от необходимости провести стандартную фазу I испытаний по оценке токсичности комбинации введения лекарственного средства с нейтронным воздействием. Это особенно важно при анализе результатов комбинированного биологического воздействия нейтронного пучка, неоднородного по энергетическому спектру, в условиях гетерогенности распределения ^{10}B . Как правило, такие результаты могут быть установлены исключительно в клинических условиях [467]. Важно с первых шагов грамотно спланировать направление такого исследования, что снизит риск неудач терапии пациентов и предотвратит необоснованные расходы на испытания [467]. Один из примеров такого экспериментального проекта – исследование EORTC 11001 – фаза I проспективного клинического исследования. Целью является идентификация компонентов опухолей, подвергаемых БНЗТ [469, 469]. Количество вводимых препаратов должно быть заведомо ниже минимальной токсической дозы. Поэтому оценка токсичности – решающий этап эксперимента. В предварительном клиническом исследовании (до собственно терапевтических воздействий) необходимо установить этот минимум. Малое число пациентов позволяет использовать лишь описательную статистику, как и в фазе I клинических испытаний.

Фаза I клинических испытаний предназначается для выявления допустимой фармакологической дозы путем исследования субтерапевтических концентраций препарата у большего числа пациентов (обычно у 20–100). Для БНЗТ здесь существует ряд особенностей. Прежде всего, испытанию подвергают не только для того, чтобы установить толерантность к препарату и оценить безопасность его использования в дозах, близких к терапевтическим. Важной задачей фазы I является углубление знаний о селективности накопления ^{10}B тканью опухоли, определение градиента концентрации с нормальными тканями, так как это решающий фактор появления побоч-

ных эффектов. Кроме того, конечные результаты фазы 1 позволяют оценить фармакокинетику и фармакодинамику нового лекарственного средства, что совершенно необходимо для расчета временных рамок между введением фармсредства и началом облучения. Фаза 1 для БНЗТ включает дополнительную оценку толерантности дозы и безопасности нового соединения в условиях нейтронного облучения. Это осуществляется путем определения подпороговой фармакологической дозы в условиях лучевого воздействия. В дальнейшем осуществляют наращивание как дозы облучения, так и дозы препарата, оценивается эффективность эскалации того и другого параметра и устанавливаются оптимальные показатели.

Фаза 2 призвана установить эффективность нового лекарственного средства в терапевтической дозе. Обычно в исследование вовлечено 50–300 пациентов. Фаза 2 должна определить как эффективность терапевтических доз самого фармакологического средства, так и терапевтические дозы облучения, необходимые для получения оптимального противоопухолевого эффекта. Определение терапевтических доз препарата и облучения при их сочетанном воздействии, выбор оптимальных временных характеристик проводимого лечения также являются задачами этой фазы. В БНЗТ для фазы 2 часто используют анализ серии случаев клинических исследований, применивших изучаемый диапазон параметров у ограниченной группы пациентов.

Фаза 3 является многоцентровым исследованием, специфически организованным для рандомизации терапевтического эффекта от нового препарата. Обязательно сравнение со стандартным лечением. Этап осуществляется, как правило, на больших группах пациентов (более 200). В БНЗТ оптимальным стало бы сопоставление с результатами современного противоопухолевого лечения.

В настоящее время нигде в мире исследования БНЗТ еще не вошли в фазу 3. Причинами являются ограниченное число пациентов в группах, значительная растянутость во времени, сложная организация и наукоемкость самой терапии, а также высокая цена рандомизированного исследования. Кроме того, остаются открытыми вопросы международной стандартизации расчетов концентрации и тканевого распределения ^{10}B , а равно и оптимальных доз нейтронного облучения. Без этого организация многоцентрового этапа невозможна. Препятствием в проведении фазы 3 до последнего времени служила и разнородность применяемых в мире нейтронных пучков и их источников. В конечном итоге, лишь появление ускорительных источников эпитепловых нейтронов в медицинских многопрофильных стационарах станет решающим шагом к рандомизированному клиническому испытанию метода. Все клинические испытания могут быть основаны лишь на международных соглашениях, таких как требования регистрации фармацевтических препаратов, правила клинической практики, правила использования лекарств и др., и проводиться под надлежащим контролем. Поэтому полезно участие соответствующих государственных органов уже на этапе обсуждения концепции исследования, составления протокола испыта-

ния и, разумеется, самого исследования. Клиническое испытание должно соответствовать этическим требованиям и быть одобрено комитетом по этике, причем еще до получения разрешения о начале испытаний. Необходимо наличие письменного информированного детального согласия от каждого пациента перед его включением в эксперимент.

Имеется определенная специфика контингента больных для БНЗТ – неизлечимое заболевание, нередко в терминальной фазе. Это порождает определенные альтруистические мотивы участия в эксперименте, однако требует особого, неформального рассмотрения этическими комитетами. БНЗТ как экспериментальный метод лечения самых тяжелых, нередко инкурабельных категорий больных содержит высокие риски разнообразных осложнений. Зачастую их появление обусловлено не влиянием самой технологии БНЗТ, а исходным статусом пациента и характером ранее проводившихся лечебных воздействий [433]. Все это требует соответствующего внимания как исследователей, так и контролирующих органов.

Существуют этические проблемы проведения ранних клинических испытаний. Во-первых, связанные с необходимостью соотнести ожидаемый хороший эффект от введения максимальной дозы изучаемого препарата с риском появления осложнений, установленных на более ранних этапах. Во-вторых, связанные с необходимостью соотношения риска осложнений от избыточной дозы с риском отсутствия эффекта при использовании заниженной дозы препарата или облучения. В таких случаях работает правило использования самой высокой дозы, применяемой без доказанной токсичности. В этом случае объективные данные по фармакокинетике и распределению могут быть получены в ходе самого исследования или позднее. Это позволяет ускорить клиническое испытание и использовать разработки, основанные на ранних клинических этапах, а не на моделях животных [467].

В основе безопасности больных должна лежать ответственность каждой клинической группы исследования, каждого индивидуального исследователя. Сотрудничество с этическим комитетом призвано помочь спланировать и провести испытания в соответствии с международными требованиями, гарантировать права и безопасность субъектов испытания. Эти требования удовлетворяются ведением подробной документации всего исследования, длительным наблюдением за больными, своевременной публикацией результатов. Протокол клинического испытания играет центральную роль в процессе планирования, проведения, оценки и публикации клинических испытаний. Он используется уже на этапе проектирования испытания для объединения и координации усилий исследователей из различных центров и стран. Без него немыслима стандартизация условий и результатов. Протокол основывается на полном информировании участников и определяет статистическую достоверность исследования.

Центр проведения БНЗТ требует наличия оборудования, штата специалистов и условий для планового лечения тяжелых пациентов, а также оказания им специализированной неотложной помощи, включая их транспортировку в ближайший многопрофильный стационар. Штат должен вклю-

чать врачей, физиков, инженеров, фармацевтов, биохимиков, лаборантов, операторов, охранников и помощников. Персонал центра нуждается в специальном обучении для освоения терминологии и содержания применяемых процедур. БНЗТ требует привлечения не только разнопрофильных ученых и специалистов, но и тесного международного взаимодействия. Поскольку научное сообщество, вовлеченное в БНЗТ, весьма немногочисленно, а требования к технологии и бумагообороту постоянно растут, фактор сотрудничества ученых становится определяющим в развитии метода [470]. Систематический обмен научной информацией и широкие образовательные программы по БНЗТ для вовлеченных в процесс исследователей являются жизненно необходимыми условиями для проведения клинических исследований и внедрения БНЗТ в практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективной методикой лечения ряда злокачественных опухолей, в первую очередь трудноизлечимых опухолей головного мозга, рассматривается бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ), чрезвычайно привлекательная избирательным воздействием непосредственно на клетки опухолей. В монографии приведены основы БНЗТ, этапы ее развития и отмечены ключевые факторы успеха БНЗТ. Проанализированы характеристики нейтронных пучков ядерных реакторов, применяемых при проведении БНЗТ. Представлено современное состояние разработки источников эпитепловых нейтронов на основе ускорителей заряженных частиц. Подробно описаны результаты разработки и применения источника эпитепловых нейтронов на основе ускорителя заряженных частиц нового типа – ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией, и оригинальной литиевой нейтроногенирующей мишени. Освещены медицинские аспекты проведения терапии и перспективные направления разработки препаратов адресной доставки бора. Даны рекомендации по развитию терапии с целью ее внедрения в клиническую практику.

В заключение авторы книги хотели бы высказать свою уверенность в том, что такая «красивая» методика лечения злокачественных опухолей, как бор-нейтронозахватная терапия, в скором времени станет доступной в онкологических клиниках.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Locher G.L.** Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons // Amer. Journ. Roentgenol. Radium Ther. – 1936. – V. 36, N 1. – P. 1–13.
2. **Chadwick J.** The existence of a neutron // Proc. R. Soc. London. – 1932. – V. A136. – P. 692–708.
3. **Taylor H.J., Goldhaber M.** Detection of nuclear disintegration in a photographic emulsion // Nature (London). – 1935. – V. 135. – P. 341–348.
4. **Sheino I., Khokhlov V., Kulakov V., Zaitsev K.** Estimation of neutron kerma in biological tissue containing boron and gadolinium compounds for neutron capture therapy // Proc. Intern. Symp. on Boron Neutron Capture Therapy, July 7–9, 2004 / ed. S. Taskaev. – Novosibirsk, Russia, 2004. – P. 99–110.
5. **Matsumoto T.** Transport calculations of depth-dose distributions for gadolinium neutron capture therapy // Phys. Med. Biol. – 1992. – V. 37. – P. 155–162.
6. **Khokhlov V., Yashkin P., Silin D., Djorova E., Lawaczeck R.** Neutron capture therapy with gadopentetate dimeglumine: experiments on tumor-bearing rats // Acad. Radiol. – 1995. – V. 2, N 5. – P. 392–398.
7. **Takahashi K., Nakamura H., Furumoto S., Yamamoto K., Fukuda H., Matsumura A., Yamamoto Y.** Synthesis and *in vivo* biodistribution of BPA-Gd-DTPA complex as a potential MRI contrast carrier for neutron capture therapy // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – V. 13, N 3. – P. 735–743.
8. **Stalpers L., Stecher-Rasmussen F., Kok T., Boes J, van Vliet-Vroegindewij C., Slotman B., Haveman J.** Radiobiology of gadolinium neutron capture // Research and development in neutron capture therapy / eds.: W. Sauerwein, R. Moss, A. Wittig. – Bologna: Monduzzi Editore, 2002. – P. 825–830.
9. **Cerullo N., Bufalino D., Daquino G.** Progress in the use of gadolinium for NCT // Appl. Radiat. Isot. – 2009. – V. 67, Iss. 7–9. – P. S157–S160.
10. **Zaitsev K., Portnov A., Sakharov V., Troshin V., Savkin V., Kvasov V., Mishcherina O., Kulakov V., Khokhlov V., Sheino I., Meshcherikova V., Mitin V., Kozlovskaya N., Shikunova I.** NCT at the MEFH reactor // Proc. Intern. Symp. on Boron Neutron Capture Therapy. July 7–9, 2004 / ed. S. Taskaev. – Novosibirsk, Russia, 2004. – P. 82–98.
11. **Kruger P.** Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1940. – V. 26. – P. 181–192.
12. **Sweet W.** The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor // Nucl. Engl. Journ. Med. – 1951. – V. 245. – P. 875–878.
13. **Sweet W., Javid M.** The possible use of slow neutrons plus boron-10 in the therapy of intracranial tumors // Trans. Amer. Neurol. Assoc. – 1951. – V. 76. – P. 60–63.
14. **Neutron Capture Therapy. Principles and Applications** / eds.: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – 553 p.

15. **Farr L., Sweet W., Robertson J., Foster C., Locksley H., Sutherland D., Mendelsohn M., Stickley E.** Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme // *Amer. Journ. Roeng. Ther. Nucl. Med.* – 1954. – V. 71. – P. 279–293.
16. **Goldwin J., Farr L., Sweet W., Robertson J.** Pathology study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron capture therapy using boron 10 // *Cancer.* – 1955. – V. 8. – P. 601–615.
17. **Slatkin D.** A history of boron neutron capture therapy of brain tumours // *Brain.* – 1991. – V. 114. – P. 1609–1629.
18. **Sauerwein W.** Principles and history of neutron capture therapy // *Strahlenther Onkol.* – 1993. – V. 169, N 1. – P. 1–6.
19. **Soloway A., Hatanaka H., Davis M.** Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumor binding sulphhydryl boron compounds // *J. Med. Chem.* – 1967. – V. 10. – P. 714–717.
20. **Hatanaka H.** Clinical results of boron neutron capture therapy // *Basic Life Sci.* – 1990. – V. 54, N 15. – P. 15–21.
21. **Mishima Y., Ichihashi M., Hatta S., Honda C., Sasase A., Yamamura K., Kanda K., Kobayashi T., Fukuda H.** Selective thermal neutron capture therapy and diagnosis of malignant melanoma: from basic studies to first clinical treatment // *Basic Life Sci.* – 1989. – V. 50. – P. 251–260.
22. **Chanana A., Capala J., Chadha M., Coderre J., Diaz A., Elowitz E., Iwai J., Joel D., Liu H., Ma R., Pendzick N., Peress N., Shady M., Slatkin D., Tyson G., Wielopolski L.** Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies // *Neurosurgery.* – 1999. – V. 44, N 6. – P. 1182–1193.
23. **Busse P., Harling O., Palmer M., Kiger W. III, Kaplan J., Kaplan I., Chuang C., Goorley J., Riley K., Newton T., Santa Cruz G., Lu X., Zamenhof R.** A critical examination of the results from the Harvard-MIT NCT program phase I clinical trials of neutron capture therapy for intracranial disease // *J. Neuro-Oncol.* – 2003. – V. 62, N 1-2. – P. 111–121.
24. **Sauerwein W., Zurlo A.** The EORTC boron neutron capture therapy (BNCT) group: achievements and future projects // *Eur. Journ. Cancer.* – 2002. – V. 38, Suppl. 4. – P. S31–S34.
25. **Joensuu H., Kankaanranta L., Seppala T., Auterinen I., Kalio M., Kulvik M., Laakso J., Vahatalo J., Kortensniemi M., Kotiluoto P., Seren T., Karila J., Brander A., Jarviluoma E., Ryyanen P., Pauteu A., Ruokonen I., Minn H., Tenhunen M., Jaaskelainen J., Farkkila M., Savolainen S.** Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the finish facility using boronophenylalanine // *J. Neuro-Oncol.* – 2003. – V. 62, N 1-2. – P. 123–134.
26. **Capala J., Stenstam B., Sköld K., Munck af Rosenschöld P., Giusti V., Persson C., Wallin E., Brun A., Franzen L., Carlsson J., Salford L., Ceberg C., Persson B., Pellettieri L., Henriksson R.** Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: clinical studies in Sweden // *Ibid.* – P. 135–144.
27. **Marek M., Burian J., Rataj J., Polák J., Spurny F.** Reactor based epithermal neutron beam enhancement at Rež // *Radiat. Prot. Dosimetry.* – 1997. – V. 70. – P. 567–570.
28. **Dbaly V., Tovarys F., Honova H., Petruzela L., Prokes K., Burian J., Marek M., Honzatko J., Tomandl I., Kriz O., Janku I., Mares V.** Contemporary state of neutron capture therapy in Czech Republic (part 2) // *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.* – 2002. – V. 66/99, N 1. – P. 60–63.

29. Nakagawa Y., Pooh K., Kobayashi T., Kageji T., Uyama S., Matsumura A., Kumada H. Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and proposed strategy using epithermal neutron beams // *J. Neuro-Oncol.* – 2003. – V. 62, N 1-2. – P. 87–99.
30. González S., Bonomi M., Santa Cruz G., Blaumann H., Calzetta Larrieu O., Menéndez P., Jiménez Rebagliati R., Longhino J., Feld D., Dagrosa M., Argerich C., Castiglia S., Batistoni D., Liberman S., Roth B. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome // *Appl. Radiat. Isot.* – 2004. – V. 61, N 5. – P. 1101–1105.
31. Liu Y.-W., Huang T., Jiang S., Liu H. Renovation of epithermal neutron beam for BNCT at THOR // *Ibid.* – P. 1039–1043.
32. Kato I., Ono K., Sakurai Y., Ohmae M., Maruhashi A., Imahori Y., Kirihata M., Nakazawa M., Yura Y. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies // *Ibid.* – P. 1069–1073.
33. Kankaanranta L., Seppala T., Koivunoro H., Saarilahti K., Atula T., Collan J., Salli E., Kortensniemi M., Uusi-Simola J., Makitie A., Seppanen M., Minn H., Kotiluoto P., Auterinen I., Savolainen S., Kouri M., Joensuu H. Boron Neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer // *Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – V. 69, N 2. – P. 475–482.
34. Tamura Y., Miyatake S., Nonoguchi N., Miyata S., Yokoyama K., Doi A., Kuroiwa T., Asada M., Tanabe H., Ono K. Boron neutron capture therapy for recurrent malignant melanoma. Case report // *J. Neurosurg.* – 2006. – V. 105, N 6. – P. 898–903.
35. Suzuki M., Endo K., Satoh H., Sakurai Y., Kumada H., Kimura H., Masunaga S., Kinashi Y., Nagata K., Maruhashi A., Ono K. A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT) // *Radiother. Oncol.* – 2008. – V. 88, N 2. – P. 192–195.
36. Suzuki M., Sakurai Y., Hagiwara S., Masunaga S., Kinashi Y., Nagata K., Maruhashi A., Kudo M., Ono K. First attempt of boron neutron capture therapy (BNCT) for hepatocellular carcinoma // *Jpn. Journ. Clin. Oncol.* – 2007. – V. 37, N 5. – P. 376–381.
37. Liu H., Brugger R., Rorer D., Tichler P., Hu J. Design of a high-flux epithermal neutron beam using ^{235}U fission plates at the Brookhaven Medical Research Reactor // *Med. Phys.* – 1994. – V. 21. – P. 1627–1631.
38. Rogus R., Harling O., Yanch J. Mixed field dosimetry of epithermal neutron beams for boron neutron capture therapy at the MITR-II research reactor // *Ibid.* – P. 1611–1625.
39. Hatanaka H. A revised boron-neutron capture therapy for malignant brain tumors. II. Interim clinical result with the patients excluding previous treatments // *J. Neurol.* – 1975. – V. 209. – P. 81–94.
40. Ke G., Sun Z., Shen F., Liu T., Li Y., Zhou Y. The study of physics and thermal characteristics for in hospital neutron irradiator (IHNI) // *Appl. Radiat. Isot.* – 2009. – V. 67, Iss. 7-8. – P. S234–S237.
41. Moss R., Stecher-Rasmussen F., Ravensberg K., Constantine G., Watkins P. Design, construction and installation of an epithermal neutron beam for BNCT at the high flux reactor Petten // *Prog. in Neutron Capture Therapy for Cancer* / eds.: B. Allen et al. – N.Y.: Plenum Press, 1992. – P. 63–66.
42. Harling O., Riley K. Fission reactor neutron sources for neutron capture therapy – a critical review // *J. Neuro-Oncol.* – 2003. – V. 62. – P. 7–17.
43. Kortensniemi M. Solutions for clinical implementation of boron neutron capture therapy in Finland // Ph. D. thesis, University of Helsinki. – Helsinki, 2002.

44. **Binns P., Riley K., Harling O.** Epithermal neutron beams for clinical studies of boron neutron capture therapy: a dosimetric comparison of seven beams // *Radiat. Res.* – 2005. – V. 164, N 2. – P. 212–220.
45. **Akutsu H., Yamamoto T., Matsumura A., Shibata Y., Nakai K., Yasuda S., Matsushita A., Nose T., Yamamoto K., Kumada H., Hori N., Torii Y.** Medical setup of intraoperative BNCT at JRR-4 // *Proc. 9th Intern. Symp. Neutron Capture Therapy*, October 2–6, 2000, Osaka, Japan. – 2000. – P. 199–200.
46. **Sakurai Y., Kobayashi T.** The medical-irradiation characteristics for neutron capture therapy at the heavy water neutron irradiation facility of Kyoto University Research Reactor // *Med. Phys.* – 2009. – V. 29. – P. 2328–2337.
47. **Binns P., Riley K., Ostrovsky Y., Gao W., Albritton J., Kiger W. III, Harling O.** Improved dose targeting for a clinical epithermal neutron capture beam using optional ${}^6\text{Li}$ filtration // *Int. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – V. 67. – P. 1484–1491.
48. **Riley K., Binns P., Harling O.** The design, construction and performance of a variable collimator for epithermal neutron capture therapy beams // *Phys. Med. Biol.* – 2004. – V. 49. – P. 2015–2028.
49. **Raaijmakers C., Konijnenberg M., Mijnheer B.** Clinical dosimetry of an epithermal neutron beam for neutron capture therapy: dose distributions under reference conditions // *Int. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – V. 37. – P. 941–951.
50. **Auterinen I., Kotiluoto P., Hippeläinen E., Kortensniemi M., Seppälä T., Serén T., Mannila V., Pöyry P., Kankaanranta L., Collan J., Kouri M., Joensuu H., Savolainen S.** Design and construction of shoulder recesses into the beam aperture shields for improved patient positioning at the FiR1 BNCT facility // *Appl. Radiat. Isot.* – 2004. – V. 61, Iss. 5. – P. 799–803.
51. **Yamamoto Y., Matsumura A., Shibata Y., Nose T., Yamamoto K., Kumada H., Hori N., Torii Y., Ono K., Kobayashi T., Sakurai Y.** Radiobiological characterization of epithermal and mixed thermal-epithermal beams at JRR-4 // *Proc. 9th Intern. Symp. Neutron Capture Therapy*, October 2–6, 2000, Osaka, Japan. – 2000. – P. 205–206.
52. **Harling O., Riley K., Newton T., Wilson B., Bernard J., Hu L., Fonteneau E., Menadier P., Ali S., Sutharsan B., Kohse G., Ostrovsky Y., Stahle P., Binns P., Kiger W. III, Busse P.** The fission converter based epithermal neutron irradiation facility at the Massachusetts Institute of Technology reactor // *Nucl. Sci. Eng.* – 2002. – V. 140. – P. 223–240.
53. **Harling O., Kohse C., Riley K.** Irradiation performance of polytetrafluoroethylene (Teflon®) in a mixed fast neutron and gamma radiation field // *J. Nucl. Mater.* – 2002. – V. 304. – P. 83–85.
54. **Harling O., Moulin S., Chabeuf J., Solares G.** On-line beam monitoring for neutron capture therapy at the MIT research reactor // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B.* – 1995. – V. 101. – P. 464–469.
55. **Wilson B., Riley K., Harling O.** Automatic control and monitoring of the MIT fission converter beam // *Proc. 9th Intern. Symp. Neutron Capture Therapy*, October 2–6, 2000, Osaka, Japan. – 2000. – P. 237–238.
56. **Таблицы физических величин: справочник / под ред. И.К. Кикоина.** – М.: Атомиздат, 1976. – 1008 с.
57. **Kononov V., Bokhovko M., Kononov O.** Accelerator based neutron sources for medicine // *Proc. Intern. Symp. Boron Neutron Capture Therapy*, July 7–9, 2004 / ed. S. Taskaev. – Novosibirsk. – 2004. – P. 62–68.
58. **Blue T., Yanch J.** Accelerator-based epithermal neutron sources for boron neutron capture therapy of brain tumors // *J. Neuro-Oncol.* – 2003. – V. 62. – P. 19–31.

59. **Kreiner A.** Accelerator-based BNCT // Neutron Capture Therapy: Principles and Applications / eds.: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – P. 14–54.
60. **Lee C., Zhou X.** Thick target neutron yields for the ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ reaction near threshold // Nucl. Instr. Meth. B. – 1999. – V. 152. – P. 1–11.
61. **Wang C., Blue T., Gabauer R.** A neutronic study of an accelerator-based neutron irradiation facility for boron neutron capture therapy // Nucl. Technol. – 1989. – V. 84. – P. 93–107.
62. **Yanch J., Zhou X., Shefer R., Klinkowstein R.** Accelerator-based epithermal neutron beam design for neutron capture therapy // Med. Phys. – 1992. – V. 19. – P. 709–721.
63. **Anderson O., Alpen E., Kwan J., Wells R., DeVries G., Faltens A., Reginato L.** ESQ-focused 2.5 MeV dc accelerator for BNCT // Proc. 4th Europ. Particle Accelerator Conf., June 27 – July 21, 1994, London. – 1994. – P. 2619–2621.
64. **Advances in Neutron Capture Therapy. V. 1** // Medicine and Physics / ed. B. Larsson. – Elsevier, 1997.
65. **Application of Accelerators in Research and Industry** / ed. J. Duggan // AIP Conf. Proc. 392. – N.Y., 1997.
66. Proc. 1st Int. Workshop on Accelerator-based Neutron Sources for BNCT. – Jackson, WN, USA. CONF-940976, 1994.
67. **Tahara Y., Abe S., Akiyama Y., Kamei Y., Tsutsui T., Yokobori H., Unno Y., Baba M.** A BNCT neutron generator using a 30MeV proton beam // Advanced in Neutron Capture Therapy 2006. Proc. 12th Intern. Congress Neutron Capture Therapy. October 9–13, 2006. Takamatsu, Kagawa, Japan. – 2006. – P. 327–330.
68. **Tanaka H., Sakurai Y., Suzuki M., Masunaga S., Mitsumoto T., Fujita K., Kashino G., Kinashi Y., Liu Y., Takada M., Ono K., Maruhashi A.** Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS) // Appl. Radiat. Isot. – 2011. – V. 69, Iss. 12. – P. 1642–1645.
69. **Mitsumoto T., Yajiima S., Tsutsui H., Ogasawara T., Fujita K., Tanaka H., Sakurai Y., Maruhashi A.** Cyclotron-based neutron source for BNCT // Proc. XIV Intern. Congr. on Neutron Capture Therapy, October 25–29, 2010, Buenos Aires, Argentina. – 2010. – P. 510–522.
70. **Tanaka H., Sakurai Y., Suzuki M., Masunaga S., Mitsumoto T., Fujita K., Kahino G., Kinashi Y., Liu Y., Takada M., Ono K., Maruhashi A.** Experimental demonstration of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS) // Ibid. – 2010. – P. 447–450.
71. **Mori Y., Muto M.** Neutron source with FFAG-ERIT // Advanced in Neutron Capture Therapy 2006. Proc. 12th Intern. Congress Neutron Capture Therapy, October 9–13, 2006. Takamatsu, Kagawa, Japan. – 2006. – P. 360–363.
72. **Okabe K., Muto M., Mori Y.** Development of FFAG-ERIT ring // Proc. European Particle Accelerator Conf., 26–30 June 2006, Edinburgh, Scotland. – 2006. – P. 1675–1677.
73. **Mori Y., Ishi Y., Kuriyama Y., Sakurai Y., Uesugi T., Okabe K., Sakai I.** Neutron source with emittance recovery internal target // Proc. 23rd Particle Accelerator Conf., 4–8 May 2009, Vancouver, Canada. – 2009. – P. 3145–3147.
74. **Yanch J.** Research in boron neutron capture therapy at MIT LABA // Application of Accelerators in Research and Industry / eds.: J. Duggan, I. Morgan. – Woodbury, New York: AIP Press, Part Two, 1996. – P. 1281–1284.
75. **Gierga D.** Neutron delivery for boron neutron capture synovectomy // Ph. D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology. – 2001.

76. **Kwan J., Ackerman G., Chan G., Cooper W., Vries G., Steele W., Stuart M., Vella M., Wells R., Inoue T., Okumura Y., Mizuno M.** Acceleration of 100 mA of H^- in a single channel electrostatic quadrupole accelerator // *Rev. Sci. Instrum.* – 1995. – V. 66. – P. 3864–3868.
77. **Ludewigt B., Chu W., Donahue R., Kwan J., Phillips T., Reginato L., Wells R.** An epithermal neutron source for BNCT based on an ESQ-accelerator // *Proc. Topical Meeting on Nuclear Applications of Accelerator Technology*, November 16–20, 1997, Albuquerque, New Mexico. – 1997. – P. 58–61.
78. **Reginato L., Chu W., Galvin J., Kwan J., Ludewig B.** Conversion of the 2.5 MV super HILAC injector power supply from 5 mA to 50 mA for boron neutron capture therapy // *Proc. 1999 Particle Accelerator Conference*, New York. – 1999. – V. 4. – P. 2537–2539.
79. **Альбертинский Б.И., Курицына И.В., Николаев О.Ф., Овчинников О.Б.** Источник высокого напряжения для ускорителей ионов и электронов на 2 МэВ // *Приборы и техника экспериментов.* – 1971. – № 3. – С. 43–46.
80. **Kononov O., Kononov V., Bokhovko M., Korobeynikov V., Soloviev A., Sysoev A., Gulidov I., Chu W., Nigg D.** Optimization of an accelerator-based epithermal neutron source for neutron capture therapy // *Appl. Radiat. Isot.* – 2004. – V. 61, Iss. 5. – P. 1009–1011.
81. **Кононов О.Е., Кононов В.Н., Соловьев Н.А.** Источник нейтронов для борнейтронозахватной терапии на основе реакции ${}^7Li(p,n){}^7Be$ вблизи порога // *Атом. энергия.* – 2003. – Т. 94, № 6. – С. 469–472.
82. **Beynon T., Forcey K., Green S., Cruickshank G., James N.** Status of the Birmingham accelerator based BNCT facility // *Research and Development in Neutron Capture Therapy* / eds.: W. Sauerwein, R. Moss, A. Wittig. – Bologna: Monduzzi Editore, Intern. Proc. Division, 2002. – P. 225–228.
83. **Bayanov B., Belov V., Kindyuk V., Oparin E., Taskaev S.** Lithium neutron producing target for BINP accelerator-based neutron source // *Appl. Radiat. Isot.* – 2004. – V. 61, Iss. 5. – P. 817–821.
84. **Bayanov B., Belov V., Taskaev S.** Neutron producing target for accelerator based neutron capture therapy // *J. Phys.: Conference Series.* – 2006. – V. 41. – P. 460–465.
85. **Forton E., Stichelbaut F., Cambriani A., Kleeven W., Ahlback J., Jongen Y.** Overview of the IBA accelerator-based BNCT system // *Appl. Radiat. Isot.* – 2009. – V. 67, Iss. 7–8. – P. S262–S265.
86. **Tsuchida K., Kiyonagi Y., Uritani A., Watanabe K., Shimizu H., Hirota K., Kitaguchi M.** Development of an accelerator-driven compact neutron source for BNCT in Nagoya University // *Book of abstracts of the 16 Intern. Congr. on Neutron Capture Therapy*, June 14–19, 2014, Helsinki, Finland. – 2014. – P. 206–207.
87. **Astrelin V., Burdakov A., Bykov P., Ivanov I., Ivanov A., Jongen Y., Konstantinov S., Kudryavtsev A., Kuklin K., Mekler K., Polosatkin S., Postupaev V., Rovenskikh A., Sinitskiy S., Zubairov E.** Blistering of the selected materials irradiated by intense 200 keV proton beam // *J. Nucl. Mater.* – 2010. – V. 396. – P. 43–48.
88. **Kreiner A., Thatar Vento V., Levinas P., Bergueiro J., Di Paolo H., Burlon A., Kesque J., Valda A., Debray M., Somacal H., Minsky D., Estrada L., Hazarabedian A., Johann F., Suarez Sandin J., Castell W., Davidson J., Davidson M., Giboudot Y., Repetto M., Obligado M., Nery J., Huck H., Igarzabal M., Fernandez Salares A.** Development of a tandem-electrostatic-quadrupole for BNCT // *Appl. Radiat. Isot.* – 2009. – V. 67, Iss. 7–8. – P. S266–S269.

89. **Vento V., Bergueiro J., Cartelli D., Vakda A., Kreiner A.** Electrostatic design and beam transport for a tandem-electrostatic-quadrupole for accelerator-based boron neutron capture therapy // *Appl. Radiat. Isot.* – 2011. – V. 69, Iss. 12. – P. 1649–1653.
90. **Kreiner A., Baldo M., Bergueiro J., Cartelli D., Castell W., Thatar Vento V., Gomez Asoia J., Mercuri D., Padulo J., Suarez Sandin J., Erhardt J., Kesque J., Valda A., Debray M., Somacal H., Igarzabal M., Minsky D., Herrera M., Capoulat M., Gonzalez S., del Grosso M., Galletti L., Suarez Anzorena M., Gun M., Carranza O.** Accelerator-based BNCT // *Appl. Radiat. Isot.* – 2014. – V. 88. – P. 185–189.
91. **Cartelli D., Capoulat M., Bergueiro J., Galletti L., Suárez Anzorena M., del Grosso M., Baldo M., Castell W., Padulo J., Suárez Sandín J., Igarzabal M., Erhardt J., Mercuri D., Minsky D., Valda A., Debray M., Somacal H., Canepa N., Real N., Gun M., Herrera M., Tacca H., Kreiner A.** Present status of accelerator-based BNCT: Focus on developments in Argentina // *Appl. Radiat. Isot.* – 2015. – V. 106. – P. 18–21.
92. **Smick T., Ryding G., Farrell P., Smick N., Park W., Eide P., Sakase T., Venkatesan M., Vyvoda M.** Hyperion™ Accelerator Technology for Boron Neutron Capture Therapy // *Book of abstracts of the 16 Intern. Congr. on Neutron Capture Therapy, June 14–19, 2014, Helsinki, Finland.* – 2014. – P. 138–139.
93. **Wangler T., Bhatia T., Blue T., Gahbauer R., Stovall J., Wang C.** Conceptual design of an RFQ accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy // *Proc. Particle Accelerator Conf., March 20–23, 1989, Chicago, IL.* – 1989. – P. 678–680.
94. **Cornelius W.** CW Operation of the FMIT RFQ accelerator // *Nucl. Instrum. Meth. B.* – 1985. – V. 10-11, Part 2. – P. 859–863.
95. **McMichael G., Yule T., Zhou X.** The Argonne ACWL, a potential accelerator-based neutron source for BNCT // *Nucl. Inst. Meth. Phys. Res. B.* – 1995. – V. 99, Iss. 1-4. – P. 847–850.
96. **Esposito J., Colautti P., Pisent A., Tecchio L., Agosteo S., Cebbalos Sanchez C., Conte V., Nardo L., Gervash A., Giniyatulin R., Moro D., Makhankov A., Mazul I., Rosi G., Rummyantsev M., Tinti R.** The accelerator driven SPES-BNCT project at INFN Legnaro LABS // *Proc. 8 Intern. Topical Meeting on Nuclear Applications and Utilization of Accelerators, July 29 – August 2, 2007, Pocatello, Idaho.* – 2007. – P. 380–387.
97. **Esposito J., Colautti P., Fabritsiev S., Gervash A., Giniyatulin R., Lomasov V., Makhankov A., Mazul I., Pisent A., Pokrovsky A., Rummyantsev M., Tanchuk V., Tecchio L.** Be target development for the accelerator-based SPES-BNCT facility at INFN Legnaro // *Appl. Radiat. Isot.* – 2009. – V. 67, Iss. 7-8. – P. S270–S273.
98. **Kumada H., Matsumura A., Sakurai H., Sakae T., Yoshioka M., Kobayashi H., Matsumoto H., Kiyonagi Y., Shibata T., Nakashima H.** Project for the development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba // *Appl. Radiat. Isot.* – 2014. – V. 88. – P. 211–215.
99. **Kumada H., Kurihara H., Yoshioka M., Kobayashi H., Matsumoto H., Sugano T., Sakurai H., Sakae T., Matsumura A.** Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy // *Appl. Radiat. Isot.* – 2015. – V. 106. – P. 78–83.
100. **Willis C., Lenz J., Swenson D.** High-power lithium target for accelerator-based BNCT // *Proc. XXIV Linear Accelerator Conf., 29 September – 3 October 2008, Victoria, British Columbia, Canada.* – 2008. – P. 223–225.

101. **Abe Y., Fuse M., Fujii R., Nakamura M., Imahoru Y., Itami J.** Hospital-based boron neutron capture therapy in National Cancer Center. An installation design for the accelerator-based epithermal neutron source // Abstracts of 15th Intern. Congr. on Neutron Capture Therapy, 10–14 September 2012, Tsukuba, Japan. – 2012. – P. 109–110.
102. **Verbeke J., Leung K., Vujic J.** Development of a sealed-accelerator-tube neutron generator // Appl. Radiat. Isot. – 2000. – V. 53, Iss. 4-5. – P. 801–809.
103. **Verbeke J., Vujic J., Leung K.** Neutron beam optimization for boron neutron capture therapy using the D-D and D-T high-energy neutron sources // Nucl. Technol. – 2000. – V. 129. – P. 257–278.
104. **Cerullo N., Esposito J., Leung K., Custodero S.** An irradiation facility for Boron Neutron Capture Therapy application based on a radio frequency driven D–T neutron source and a new beam shaping assembly // Rev. Sci. Instrum. – 2002. – V. 73, N 10. – P. 3614–3618.
105. **Ganda F., Vujic J., Greenspan E., Leung K.** Compact D-D neutron source-driven subcritical multiplier and beam-shaping assembly for boron neutron capture therapy // Nucl. Technol. – 2010. – V. 172, N 3. – P. 302–324.
106. **Maruyama Y.** Cf-252 neutron brachytherapy an advance for bulky localized cancer therapy // Nucl. Sci. Appl. – 1984. – V. 1. – P. 677–748.
107. **Bayanov B., Belov V., Bender E., Bokhovko M., Dimov G., Kononov V., Kononov O., Kuksanov N., Palchikov V., Pivovarov V., Salimov R., Silvestrov G., Skrinsky A., Taskaev S.** Accelerator based neutron source for the neutron-capture and fast neutron therapy at hospital // Nucl. Instr. Methods Phys. Res. A. – 1998. – V. 413. – P. 397–426.
108. **Бельченко Ю.И., Бурдаков А.В., Давыденко В.И., Долгушин В.М., Драничников А.Н., Иванов А.А., Кобец В.В., Константинов С.Г., Кривенко А.С., Кудрявцев А.М., Савкин В.Я., Санин А.Л., Сорокин И.Н., Таскаев С.Ю., Тиунов М.А., Хильченко А.Д., Широков В.В.** Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией как основа медицинского комплекса для лечения злокачественных опухолей методом бор-нейтронозахватной терапии и таможенного комплекса для дистанционного обнаружения взрывчатых веществ // Вестн. НГУ. Сер. Физика. – 2006. – Т. 1. – С. 82–88.
109. Proceedings of International Symposium on Boron Neutron Capture Therapy. July 7–9, 2004, Novosibirsk, Russia / ed. S. Taskaev. – 2004. – 113 p.
110. **Belchenko Y., Grigoryev E.** Surface-plasma negative ion source for the medicine accelerator // Rev. Sci. Instrum. – 2002. – V. 73. – С. 939.
111. **Belchenko Yu., Sanin A., Gusev I., Khilchenko A., Kvashnin A., Rashchenko V., Savkin V., Zubarev P.** Direct current H⁻ source for boron neutron capture therapy tandem accelerator // Rev. Sci. Instrum. – 2008. – V. 79. – 02A521.
112. **Akhmetov T., Davydenko V., Ivanov A., Kobets V., Medvedko A., Skorobogatov D., Tiunov M.** Radially uniform circular sweep of ion beam // Rev. Sci. Instrum. – 2006. – V. 77. – 03C106.
113. **Salimov R., Cherepkov V., Golubenko Yu., Krainov G., Korabelnikov M., Kuznetsov S., Kuksanov N., Malinin A., Nemytov P., Petrov S., Prudnikov V., Fadeev S., Veis M.** DC high power electron accelerators of ELV-series: status, development, applications // Radiation Phys. Chem. – 2000. – V. 57. – P. 661–665.
114. **Кузнецов А.С., Малышкин Г.Н., Макаров А.Н., Сорокин И.Н., Суляев Ю.С., Таскаев С.Ю.** Первые эксперименты по регистрации нейтронов на ускорительном источнике для бор-нейтронозахватной терапии // Письма в ЖТФ. – 2009. – Т. 35, вып. 8. – С. 1–6.

115. **Kuznetsov A., Belchenko Yu., Burdakov A., Davydenko V., Donin A., Ivanov A., Konstantinov S., Krivenko A., Kudryavtsev A., Mekler K., Sanin A., Sorokin I., Sulyayev Yu., Taskaev S., Shirokov V., Eidelman Yu.** The detection of nitrogen using nuclear resonance absorption of mono-energetic gamma rays // Nucl. Inst. Meth. Phys. Res. A. – 2009. – V. 606. – P. 238–242.
116. **Широков В.В.** Исследование электрической прочности высоковольтных вакуумных зазоров // Приборы и техника эксперимента. – 1990. – № 5. – С. 148–152.
117. **Димов Г.И., Бельченко Ю.И., Крайнов Г.С., Салимов Р.А., Куксанов Н.К., Сильвестров Г.И., Сорокин И.Н., Таскаев С.Ю., Тиунов М.А., Топорков Д.К., Широков В.В.** Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией для бор-нейтронозахватной терапии и обнаружения взрывчатых веществ методом резонансного поглощения гамма-излучения // Атом. энергия. – 2003. – Т. 94, вып. 2. – С. 155–159.
118. **Сорокин И.Н., Широков В.В.** Высоковольтные элементы ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией // Приборы и техника эксперимента. – 2007. – № 6. – С. 5–10.
119. **Сорокин И.Н., Таскаев С.Ю.** Подъем напряжения на высоковольтных вакуумных зазорах ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией // Приборы и техника эксперимента. – 2014. – № 4. – С. 5–8.
120. **Алейник В.И., Иванов А.А., Кузнецов А.С., Сорокин И.Н., Таскаев С.Ю.** Темновые токи ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией // Приборы и техника эксперимента. – 2013. – № 5. – С. 5–13.
121. **Сорокин И.Н.** Высоковольтная прочность ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией: дис. ... канд. техн. наук: 01.04.01. – Новосибирск, 2014. – 108 с.
122. **Деревянкин Г.Е., Крайнов Г.С., Крючков А.М., Сильвестров Г.И., Таскаев С.Ю., Тиунов М.А.** Ионно-оптический тракт 2,5 МэВ 10 мА ускорителя-тандема. – Новосибирск, 2002. – (Препр. ИЯФ; 2002-24).
123. **Алейник В.И., Башкирцев А.Г., Кузнецов А.С., Макаров А.Н., Сорокин И.Н., Таскаев С.Ю., Тиунов М.А., Щудло И.М.** Оптимизация транспортировки пучка отрицательных ионов водорода в ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией // Докл. АН высш. шк. РФ. – 2013. – Т. 20, вып. 1. – С. 47–55.
124. **Макаров А., Aleynik V., Bashkirtsev A., Kuznetsov A., Schudlo I., Sorokin I., Taskaev S., Tiunov M.** Optimization of the negative hydrogen ion beam injection into the tandem accelerator with vacuum insulation // Proc. XXIII Rus. Particle Accelerator Conf. RUPAC2012, September 24–28, 2012, Saint-Petersburg, Russia. – 2012. – P. 623–625.
125. **Деревянкин Г.Е., Димов Г.И., Долгушин В.М., Драничников А.Н., Крайнов Г.С., Кривенко А.С., Пальчиков В.Е., Петриченко М.В., Похлебенин Е.И., Салимов Р.А., Сильвестров Г.И., Таскаев С.Ю., Широков В.В.** Перезарядная мишень 40 мА 2 МэВ ускорителя-тандема. – Новосибирск, 2001. – (Препр. ИЯФ; 2001-23).
126. **Алейник В.И., Кузнецов А.С., Сорокин И.Н., Таскаев С.Ю., Тиунов М.А., Щудло И.М.** Калибровка обдирочной мишени ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией // Науч. вестн. НГТУ. – 2013. – Т. 50, вып. 1. – С. 83–92.
127. **Kuznetsov A., Aleynik V., Shchudlo I., Sorokin I., Taskaev S., Tiunov M.** Calibration testing of the stripping target of the vacuum insulated tandem accelerator // Proc. XXIII Rus. Particle Accelerator Conf. RUPAC2012, September 24–28, 2012, Saint-Petersburg, Russia. – 2012. – P. 560–562.

128. **Kasatov D., Kuznetsov A., Makarov A., Shchudlo I., Sorokin I., Taskaev S.** Proton beam of 2 MeV 1.6 mA on a tandem accelerator with vacuum insulation // JINST. – 2014. – V. 9. – P12016.
129. **Biesiot W., Smith P.** Parameters of the 9.17-MeV Level in ^{14}N // Phys. Rev. C. – 1981. – V. 24. – P. 2443–2457.
130. **Алейник В.И., Касатов Д.А., Макаров А.Н., Таскаев С.Ю.** Измерение спектра нейтронов ускорительного источника времяпролетным методом // Приборы и техника эксперимента. – 2014. – № 4. – С. 9–13.
131. **Таскаев С.Ю.** Ускорительный источник эпитепловых нейтронов: дис. ... д-ра физ.-мат. наук: 01.04.01.– Новосибирск, 2014. – 295 с.
132. **Касатов Д.А., Макаров А.Н., Таскаев С.Ю., Щудло И.М.** Регистрация тока, сопутствующего ионному пучку в ускорителе-тандеме с вакуумной изоляцией // Письма в ЖТФ. – 2015. – Т. 41, вып. 3. – С. 74–80.
133. **Арифов У.А., Рахимов Р.Р., Хозинский О.В.** Электронная эмиссия при бомбардировке металлов некоторыми ионами инертных газов в области энергии до 50 кэВ // Изв. АН СССР. Сер. физ. – 1962. – Т. 26. – С. 1398–1402.
134. **Ivanov A., Kasatov D., Koshkarev A., Makarov A., Ostreinov Yu., Shchudlo I., Sorokin I., Taskaev S.** Suppression of an unwanted flow of charged particles in a tandem accelerator with vacuum insulation // JINST. – 2016. – V. 11. – P04018.
135. **Иванов А.А., Касатов Д.А., Кошкарёв А.М., Макаров А.Н., Остреинов Ю.М., Сорокин И.Н., Таскаев С.Ю., Щудло И.М.** Получение протонного пучка с током 5 мА в ускорителе-тандеме с вакуумной изоляцией // Письма в ЖТФ. – 2016. – Т. 42, вып. 12. – С. 1–8.
136. **Belov V., Fadeev S., Karasyuk V., Kononov V., Kononov O., Kuksanov N., Kraynov G., Petrov Y., Pidyakov V., Rachkov V., Salimov R., Silvestrov G., Smirnov G., Taskaev S., Villeval'd G.** Neutron producing target for accelerator based neutron source for NCT // Research and Development in Neutron Capture Therapy / eds.: W. Sauerwein, R. Moss, A. Wittig. – Monduzzi Editore, 2002. – P. 247–252.
137. Пат. 2282908 РФ. Нейтронопродуцирующий мишенный узел / Г.Г. Смирнов, С.Ю. Таскаев, Г.И. Сильвестров, В.Н. Кононов. – 2006.
138. Пат. 2282909 РФ. Способ получения нейтронов / Г.Г. Смирнов, С.Ю. Таскаев, Г.И. Сильвестров, В.Н. Кононов. – 2006.
139. Пат. 2326513 РФ. Нейтронопродуцирующий мишенный узел / Г.Г. Смирнов, С.Ю. Таскаев, Г.И. Сильвестров, В.Н. Кононов. – 2008.
140. **Kononov V., Smirnov G., Taskaev S.** Tape high power neutron producing target for NCT // Program of Eleventh World Congress on Neutron Capture Therapy, October 11–15, 2004, Boston, MA, USA. – 2004. – P. 46–47.
141. **Belov V., Fadeev S., Karasyuk V., Kononov V., Kononov O., Krivenko A., Markov N., Palchikov V., Silvestrov G., Smirnov G., Taskaev S.** Neutron producing target for neutron capture therapy // Proc. 9th Intern. Symp. on Neutron Capture Therapy for Cancer, October 2–6, 2000, Osaka, Japan. – 2000. – P. 253–254.
142. **Баянов Б.Ф., Белов В.П., Таскаев С.Ю.** Нейтроногенерирующая мишень ускорительного источника нейтронов для нейтронозахватной терапии // Новосибирск, 2005. – (Препр. ИЯФ; 2005-4).
143. **Andersen H., Ziegler J.** Hydrogen stopping powers and ranges in all elements. Volume 3 of the stopping and ranges of ions in matter. – N.Y.; Toronto; Oxford; Sydney; Frankfurt; Paris: Pergamon Press Inc., 1977.
144. **Cowern N.** Range distribution function for energetic ions in matter // Phys. Rev. A. – 1982. – V. 26. – P. 2518–2526.

145. **Распыление** твердых тел ионной бомбардировкой / под ред. Р. Бериша. – М.: Мир, 1986.
146. **Гусева М., Мартыненко Ю.** Радиационный блистеринг // Успехи физ. наук. – 1981. – Т. 135, вып. 4. – С. 671–691.
147. Hydrogen diffusion in metals, a 30-year retrospective / ed. D. Fisher. – Scitec Publications, 1999.
148. Gase und Kohlenstoff in Metallen / eds.: E. Fromm, E. Gebhardt. – Berlin: Springer, 1976.
149. **Yadava R., Iboji Singh N., Nigam A.** Sponge-like blisters on copper by H⁺-ion implantation at ambient temperatures // J. Phys. D: Appl. Phys. – 1980. – V. 13. – P. 2077–2080.
150. **Melnychuk S., Meilunas R.** Development of a thin film 9.17 MeV gamma ray production target for the contraband detection system // Proc. Particle Accelerator Conf., New York. – 1999. – P. 2599–2601.
151. **Bayanov B., Kasatov D., Makarov A., Shchudlo I., Taskaev S.** Lithium neutron producing target // 17th Intern. Congr. on Neutron Capture Therapy, October 2–7, 2016, Columbia, Missouri, USA. – 2016.
152. **Кононов В.Н., Боховко М.В., Кононов О.Е., Кононова Н.П.** Гамма-излучение нейтронного источника на основе реакции ⁷Li(p,n)⁷Be. – Обнинск, 1997. – 10 с. – (Препр. ФЭИ; 2643).
153. **Savidou A., Aslanoglou X., Paradellis T., Pilakouta M.** Proton induced thick target γ -ray yields of light nuclei at the energy region $E_p = 1.0$ – 4.1 MeV // Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B. – 1999. – V. 152, Iss. 1. – P. 12–18.
154. **Farrell J., Dudnikov V., Guardala N., Merkel G., Taskaev S.** An intense positron beam source based on a high current 2 MeV vacuum insulated tandem accelerator // 7th Intern. Workshop on Positron and Positronium Chemistry, 7–12 July 2002, Knoxville, USA. – 2002. – P. 47.
155. **Касатов Д.А., Макаров А.Н., Таскаев С.Ю., Щудло И.М.** Излучение при поглощении 2 МэВ протонов в различных материалах // Ядерная физика. – 2015. – Т. 78, № 11. – С. 963–969.
156. Пат. WO/2008/147239. Литиевый контейнер / Б.Ф. Баянов, С.Ю. Таскаев. – 2008.
157. **Баянов Б.Ф., Журов Е.В., Таскаев С.Ю.** Измерение толщины литиевого слоя // Приборы и техника эксперимента. – 2008. – № 1. – С. 160–162.
158. **Brown A., Forsey K., Scott M.** The design and testing high power lithium target for accelerator-based boron neutron capture therapy // Research and Development in Neutron Capture Therapy / eds.: W. Sauerwein, R. Moss, A. Wittig. – Monduzzi Editore, 2002. – P. 277–282.
159. **Баянов Б.Ф., Таскаев С.Ю., Ободников В.И., Тишковский Е.Г.** Влияние остаточного газа на литиевый слой нейтроногенерирующей мишени // Приборы и техника эксперимента. – 2008. – № 3. – С. 119–124.
160. **Схемы** распада радионуклидов. Энергия и интенсивность излучения: Публикация 38 МКРЗ: В 2 ч. Ч. 1. В 2 кн. Кн. 1: пер. с англ. – М.: Энергоатомиздат, 1987. – 320 с.: ил.
161. **Машкович В.П., Кудрявцева А.В.** Защита от ионизирующих излучений: справочник. – М.: Энергоатомиздат, 1995. – 496 с.
162. **Основные** санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99) СП 2.6.1.799-99 // Минздрав России. – М., 2000. – 98 с.

163. **Кандиев Я.З., Серова Е.В.** Меченые частицы в расчетах задач переноса излучения методом Монте-Карло по программе ПРИЗМА // Атом. энергия. – 2005. – Т. 98. – С. 386–393.
164. **Баянов Б.Ф., Кандиев Я.З., Кашаева Е.А., Малышкин Г.Н., Таскаев С.Ю., Чудаев В.Я.** Защитный заглубленный контейнер для выдержки и временного хранения активированных мишеней // Приборы и техника эксперимента. – 2010. – № 6. – С. 117–120.
165. **Taskaev S., Bayanov B., Belov V., Zhoorov E.** Development of lithium target for accelerator based neutron capture therapy // Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proc. ICNCT-12 / eds.: Y. Nakagawa, T. Kobayashi, H. Fukuda. – 2006. – P. 292–295.
166. **Willis C., Lenz J., Swenson D.** High-power lithium target for accelerator-based BNCT // Proc. XIV Linear Accelerator Conf., 29 September – 3 October 2008, Victoria, Canada. – 2008. – P. 223–225.
167. **Park S., Joo H., Jang B., Jeun G., Kim J., Chai J.** Thermally optimized lithium neutron producing target design for accelerator-based BNCT // Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proc. ICNCT-12 / eds.: Y. Nakagawa, T. Kobayashi, H. Fukuda. – 2006. – P. 319–322.
168. **Leung K.-N.** Compact neutron generator for BNCT // Neutron Capture Therapy: Principles and Applications / eds.: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – P. 55–68.
169. **Palamara F., Mattioda F., Varone R., Guisti V.** Proton accelerator-based epithermal neutron beams for BNCT // Research and Development in Neutron Capture Therapy / eds.: W. Sauerwein, R. Moss, A. Wittig. – Monduzzi Editore, 2002. – P. 283–292.
170. **Hawk A., Blue T., Woolard J., Gupta G.** Effects of target thickness on neutron field quality for an ABNS // Research and Development in Neutron Capture Therapy / eds.: W. Sauerwein, R. Moss, A. Wittig. – Monduzzi Editore, 2002. – P. 253–257.
171. **Bengua G., Kobayashi T., Tanaka K., Nakagawa Y.** Optimization parameters for BDE in BNCT using near threshold ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ direct neutrons // Appl. Radiat. Isot. – 2004. – V. 61, Iss. 5. – P. 1003–1008.
172. **Stichelbaut F., Forton E., Jongen Y.** Design of a beam shaping assembly for an accelerator-based BNCT system // Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proc. ICNCT-12 / eds.: Y. Nakagawa, T. Kobayashi, H. Fukuda. – 2006. – P. 308–311.
173. **Tanaka K., Kobayashi T., Bengua G., Nakagawa Y., Endo S., Hoshi M.** Characterization indexes of moderator assembly for accelerator-based BNCT using ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ neutrons at proton energy of 2.5 MeV // Ibid. – P. 323–326.
174. **Terlizzi R., Colonna N., Colangelo P., Maiorana A., Marrone S., Rainò A., Tagliente G., Variale V.** Design of an accelerator-based neutron source for neutron capture therapy // Appl. Radiat. Isot. – 2009. – V. 67, Iss. 7-8. – P. S292–S295.
175. **Minsky D., Kreiner A., Valda A.** AB-BNCT beam shaping assembly based on ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ reaction optimization // Appl. Radiat. Isot. – 2011. – V. 69, Iss. 12. – P. 1668–1671.
176. **Burlon A., Girola S., Valda A., Minsky D., Kreiner A., Sánchez D.** Design of a beam shaping assembly and preliminary modeling of a treatment room for accelerator-based BNCT at CNEA // Appl. Radiat. Isot. – 2011. – V. 69, Iss. 12. – P. 1688–1691.
177. **Goorley J., Kiger W. III, Zamenhof R.** Reference dosimetry calculations for neutron capture therapy with comparison of analytical and voxel models // Med. Phys. – 2002. – V. 29. – P. 145–156.

178. **Arnautova M., Kandiev Ya., Lukhminsky D., Malyshkin G.** Monte-Carlo simulation in nuclear geophysics: Comparison of the PRIZMA Monte Carlo program and benchmark experiments // *Nucl. Geophys.* – 1993. – V. 7. – P. 407–418.
179. **Кашаева Е.А., Лежнин С.И., Малышкин Г.Н., Самарин С.И., Сычева Т.В., Таскаев С.Ю., Фролов С.А., Zaidi L.** Система формирования пучка нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии // *Ядерная физика.* – 2017. – Т. 80, № 1. – (принято в печать).
180. **Kononov O., Kononov V., Korobeinikov V., Ognev S., Chu W., Silvestrov G., Soloviev N., Taskaev S., Zhitnik A.** Investigations of using near-threshold ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ reaction for NCT based on in-phantom dose distribution // *Research and Development in Neutron Capture Therapy* / eds.: W. Sauerwein, R. Moss, A. Wittig. – Monduzzi Editore, 2002. – P. 241–246.
181. **Bengua G., Kobayashi T., Tanaka K.** TPD-based evaluation of near threshold monoenergetic proton energies for the ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ production of neutrons for BNCT // *Phys. Med. Biol.* – 2006. – V. 51. – P. 4095–4109.
182. **Kandiev Ya., Kashaeva E., Malyshkin G., Bayanov B., Taskaev S.** Optimization of the target of an accelerator-driven neutron source through Monte Carlo numerical simulation of neutron and gamma transport by the PRIZMA code // *Appl. Radiat. Isot.* – 2011. – V. 69, Iss. 12. – P. 1632–1634.
183. **Aleynik V., Bashkirtsev A., Kanygin V., Kasatov D., Kuznetsov A., Makarov A., Schudlo I., Sorokin I., Taskaev S., Tiunov M.** Current progress and future prospects of the VITA based neutron source // *Appl. Radiat. Isot.* – 2014. – V. 88. – P. 177–179.
184. Пат. 2540124 РФ. Система формирования пучка нейтронов / С.Ю. Таскаев, В.В. Каныгин. – 2014.
185. **Minsky D., Kreiner A.** Beam shaping assembly optimization for ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ accelerator based BNCT // *Appl. Radiat. Isot.* – 2014. – V. 88. – P. 233–237.
186. **Макаров А.Н.** Измерение спектра эпитепловых нейтронов ускорительного источника времяпролетным методом: дис. ... канд. физ.-мат. наук: 01.04.01. – Новосибирск, 2015. – 109 с.
187. **Aleynik V., Bayanov B., Burdakov A., Makarov A., Sinitskiy S., Taskaev S.** New technical solution for using the time-of-flight technique to measure neutron spectra // *Appl. Radiat. Isot.* – 2011. – V. 69, Iss. 12. – P. 1639–1641.
188. **Bayanov B., Kashaeva E., Makarov A., Malyshkin G., Samarina S., Taskaev S.** A neutron producing target for BINP accelerator-based neutron source // *Appl. Radiat. Isot.* – 2009. – V. 67, Iss. 7–8. – P. S282–S284.
189. **Санников А.В., Лебедев В.Н., Кустарев В.Н., Савицкая Е.Н., Спириев Е.Г.** Индивидуальный дозиметр смешанного излучения ДВГН-01: разработка и исследование характеристик. – Протвино, 2005. – (Препр. ИФВЭ; 2005-6).
190. **Алексеев А.Г., Мокров Ю.В., Морозова С.В.** Изучение чувствительности альбедных дозиметров нейтронов разных типов с целью коррекции их показаний // *Письма в ЭЧАЯ.* – 2012. – Т. 9, № 2 (172). – С. 312–327.
191. **Мостович Л.А., Губанова Н.В., Куценко О.С., Алейник В.И., Кузнецов А.С., Макаров А.Н., Сорокин И.Н., Таскаев С.Ю., Непомнящих Г.И., Григорьева Э.В.** Влияние эпитепловых нейтронов на жизнеспособность опухолевых клеток глиобластомы *in vitro* // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2011. – Т. 151, № 2. – С. 229–235.
192. **Волкова О.Ю., Мечетина Л.В., Таранин А.В., Заборонок А.А., Nakai K., Лежнин С.И., Фролов С.А., Касатов Д.А., Макаров А.Н., Сорокин И.Н., Сычева Т.В., Щудло И.М., Таскаев С.Ю.** Изучение влияние нейтронного излучения на

- жизнеспособность клеточных культур, инкубированных в среде с бор-10 // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 2016. – (принято в печать 31.03.2016).
193. Volkova O., Mechetina L., Taranin A., Zaboronok A., Nakai K., Sato E., Yamamoto T., Matsumura A., Yarullina A., Kanygin V., Kasatov D., Kolesnikov Ya., Makarov A., Schudlo I., Sokolova E., Sorokin I., Sycheva T., Taskaev S. Neutron irradiation of human glioma cultured cells using accelerator based neutron source // 17th Intern. Congress on Neutron Capture Therapy, October 2–7, 2016, Columbia, Missouri, USA. – 2016.
 194. Заявка 2015150702 РФ. Нейтроногенерирующая мишень / Б.Ф. Баянов, С.Ю. Таскаев. – Принято 25.11.2015.
 195. Bayanov B., Frolov S., Kashaeva E., Lezhnin S., Malyshkin G., Samarin S., Sycheva T., Taskaev S. Beam shaping assembly for BINP neutron source // 17th Intern. Congress on Neutron Capture Therapy, October 2–7, 2016, Columbia, Missouri, USA. – 2016. – (доклад включен в программу конференции).
 196. Sorokin I., Taskaev S. A new concept of a Vacuum Insulation Tandem Accelerator // Appl. Radiat. Isot. – 2015. – V. 106. – P. 101–103.
 197. Пат. на изобретение № 2582588 РФ. Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией / И.Н. Сорокин, С.Ю. Таскаев. – 04.04.2015.
 198. Домаров Е.В., Иванов А.А., Куксанов Н.К., Салимов Р.А., Сорокин И.Н., Таскаев С.Ю., Черепков В.Г. Высоковольтный секционированный выпрямитель для компактного ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией // Приборы и техника эксперимента. – 2017. – № 1 (принято в печать).
 199. Zahl P., Cooper F., Dunning J. Some *in vivo* effects of localized nuclear disintegration products on transplantable mouse sarcoma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1940. – V. 10. – P. 589–598.
 200. Zahl P., Cooper F. Physical and biological considerations in the use of slow neutrons for cancer therapy // Radiology. – 1941. – V. 37. – P. 673–682.
 201. Godwin J., Farr L., Sweet W., Robertson J. Pathological study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron capture therapy using boron 10 // Cancer. – 1955. – V. 8. – P. 601–615.
 202. Locksley H., Farr L. The tolerance of large doses of sodium borate intravenously by patients receiving neutron capture therapy // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1955. – P. 484–489.
 203. Archambeau J. The effect of increasing exposures of the $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reaction on the skin of man // Radiology. – 1970. – V. 94. – P. 178–187.
 204. Slatkin D., McChesney D., Wallace D. A retrospective study of 457 neurosurgical patients with cerebral malignant glioma at the Massachusetts General Hospital, 1952–1981: Implications for sequential trials of postoperative therapy // 2nd Intern. Symp. Neutron Capture Therapy, Tokyo, October 18–20, 1985 / ed. H. Hatanaka. – Niigata, Japan: Nishimura Co, 1986. – P. 434–446.
 205. Sweet W., Soloway A., Brownell G. Boron-slow neutron capture therapy of gliomas // Brownell Acta Radiol. – Stockholm, 1963. – V. 1. – P. 114–121.
 206. Asbury A., Ojeman R., Nielsen S., Sweet W. Neuropathological study of fourteen cases of malignant brain tumor treated by boron-10 slow neutron capture radiation // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 1972. – V. 31, N 2. – P. 278–303.
 207. Farr L., Calvo W., Haymaker W., Lippincott S., Yamamoto Y., Stickley E. Effect of thermal neutrons on the central nervous system (apparent tolerance of central nervous system structures in man) // Arch. Neurol. – 1961. – V. 4. – P. 246–257.
 208. Farr L. Neutron capture therapy: years of experimentation – years of reflection. Report // Brookhaven National Laboratory. – N.Y., 1991. – BNL-47087.

209. **Hatanaka T.** Future possibility of neutron capture therapy of malignant tumors by use of low energy neutron from nuclear reactors and other sources // *Gan No Rinsho* (Japan Journ. Cancer Clinics). – 1969. – V. 15, N 4. – P. 367–369.
210. **Hatanaka H., Sano K.** A revised boron-neutron capture therapy for malignant brain tumors. Present limits in neurosurgery. – Prague: Czechoslovak Medical Press, 1972. – P. 83–85.
211. **Takeuchi A., Kadosawa T., Hatanaka H.** Application of deuterium water to boron-neutron capture therapy of cerebral gliomas // 3rd Intern. Symp. on Neutron Capture Therapy. – Bremen: Abstract-book, 1988.
212. **Nakagawa Y., Hatanaka H., Moritani M., Kitamura K., Matsumoto K., Kobayashi T.** Partial deuteration and blood-brain barrier (BBB) permeability // *Acta Neurochir. Suppl. Wien.* – 1994. – V. 60, N 410. – P. 410–412.
213. **Kageji T., Nakagawa Y., Kitamura K., Matsumoto K., Hatanaka H.** Pharmacokinetics and boron uptake of BSH ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) in patients with intracranial tumors // *J. Neuro-Oncol.* – 1997. – V. 33, N 1-2. – P. 117–130.
214. **Hatanaka H., Sweet W., Sano K., Ellis F.** The present status of boron-neutron capture therapy for tumors // *Pure Appl. Chem.* – 1991. – V. 63, N 3. – P. 373–374.
215. **Mishima Y., Honda C., Ichihashi M., Obara H., Hiratsuka J., Fukuda H., Karashima H., Kobayashi T., Kanda K., Yoshino K.** Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking ^{10}B -compound // *Treatment Lancet.* – 1989. – V. 2. – P. 388–389.
216. **Nakagawa Y., Hatanaka H.** Boron neutroncapture therapy: Clinical brain tumor studies // *J. Neuro-Oncol.* – 1997. – V. 33. – P. 105–115.
217. **Curran W., Scott C., Horton J., Nelson J., Weinstein A., Fischbach A., Chang C., Rotman M., Asbell S., Krisch R., Nelson D.** Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1993. – V. 85, N 9. – P. 704–710.
218. **Yamamoto T., Matsumura A., Nakai K., Shibata Y., Endo K., Sakurai F., Kishi T., Kumada H., Yamamoto K., Torii Y.** Current clinical results of the Tsukuba BNCT trial // *Appl. Radiat. Isot.* – 2004. – V. 61, N 5. – P. 1089–1093.
219. **Aihara T., Hiratsuka J., Morita N., Uno M., Sakurai Y., Maruhashi A., Ono K., Harada T.** First clinical case of boron neutron capture therapy for head and neck malignancies using ^{18}F -BPA PET // *Head Neck.* – 2006. – V. 28, N 9. – P. 850–855.
220. **Gabel D., Sauerwein W.** Clinical implementation of boron neutron capture therapy in Europe // *Hadrontherapy in oncology.* – Amsterdam: Elsevier Science, 1994. – P. 509–517.
221. **Rassow J., Stecher-Rasmussen F., Voorbraak W., Moss R., Vroegindewij C., Hideghéty K., Sauerwein W.** // *Radiother. Oncol.* – 2001. – V. 59, N 1. – P. 99–108.
222. **Sauerwein W., Moss R.** Requirements for boron neutron capture therapy (BNCT) at a nuclear research reactor. EUR 2383 EN // *Sci. and Techn. Res series.* – Luxembourg, 2009.
223. Current status of neutron capture therapy: IAEA-TECDOC-1223 // *Technical reports series.* International Atomic Energy Agency. – Vienna, 2001.
224. **Järvinen H., Voorbraak W., Auterinen I., Gonçalves I., Grseen S., Kosunen A., Marek M., Mijnheer B., Moss R., Rassow J., Sauerwein W., Savolainen S., Serén T., Stecher-Rasmussen F., Uusi-Simola J., Zsolnay E.** Recommendations for the dosimetry of boron neutron capture therapy (BNCT). NRG Report 21425/03.55339/ C Petten (NL). – 2003.

225. **Gueulette J., Binns P., De Coster B., Lu X., Roberts S., Riley K.** RBE of the MIT epithermal neutron beam for crypt cell regeneration in mice // *Radiat. Res.* – 2005. – V. 164, N 6. – P. 805–809.
226. **Кулиев С.И., Радевич А.Г.** Радиобиология. Учебно-методический комплекс. – Изд-во УО ВГУ им. П.М. Машерова, 2006. – С. 83–88.
227. **Elkind M.** Repair of X-ray damage in mammalian cells // *Japan. Journ. Genetics.* – 1965. – V. 40. – P. 176–193.
228. **Давыдов М.Г.** Биологическое действие ионизирующих излучений: учеб. пособие. – Ростов н/Д., 2007. – С. 20–23.
229. **Корякин С.Н.** Разработка фармакокинетической модели индивидуального планирования нейтрон-захватной терапии с использованием меченых борсодержащих соединений: дис. ... канд. биол. наук. – Обнинск, 2004.
230. **Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.** Радиобиология человека и животных: учеб. пособие. – М.: Высш. шк., 2004.
231. **Bergers G., Benjamin L.** Tumorigenesis and the angiogenic switch // *Nat. Rev. Cancer.* – 2003. – V. 3. – P. 401–410.
232. **Виноградов В.М.** Перспективные методики лучевой терапии. ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий. Санкт-Петербург // *Практическая онкология.* – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 194–203.
233. **Barth R., Coderre J., Vicente M., Blue T.** Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects // *Clin. Cancer. Res.* – 2005. – V. 11, N 11. – P. 3987–4002.
234. **Barth R., Graca M., Vicente H., Harling O., Kiger W. III, Riley K., Binns P., Wagner F., Suzuki M., Aihara T., Kato I., Kawabata S.** Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer // *Rad. Oncology.* – 2012. – V. 7. – P. 146.
235. **Riesterer O., Milas L., Ang K.** Use of molecular biomarkers for predicting the response to radiotherapy with or without chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – V. 25, N 26. – P. 4075–4083.
236. **Soloway A.H., Hatanaka H., Davis M.** Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumor-binding sulphhydryl boron compounds // *J. Med. Chem.* – 1967. – V. 10. – P. 714–717.
237. **Gabel D., Preusse D., Haritz D., Grochulla F., Haselsberger K., Fankhauser H., Ceborg C., Peters H., Klotz U.** Pharmacokinetics of $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ (BSH) in patients with malignant brain tumours as a prerequisite for a phase I clinical trial of boron neutron capture // *Acta Neurochir.* – 1997. – V. 139. – P. 606–612.
238. **Gibson C., Staubus A., Barth R., Yang W., Ferketich A., Moeschberger M.** Pharmacokinetics of sodium borocaptate: a critical assessment of dosing paradigms for boron neutron capture therapy // *J. Neuro-Oncol.* – 2003. – V. 62, N 1-2. – P. 157–169.
239. **Goodman J., Yang W., Barth R., Gao Z., Boesel C., Staubus A., Gupta N., Gahbauer R., Adams D., Gibson C., Ferketich A., Moeschberger M., Soloway A., Carpenter D., Albertson B., Bauer W., Zhang M., Wang C.** Boron neutron capture therapy of brain tumors: biodistribution, pharmacokinetics, and radiation dosimetry sodium borocaptate in patients with gliomas // *Neurosurgery.* – 2000. – V. 47. – P. 608–621.
240. **Hideghety K., Sauerwein W., Wittig A., Götz C., Paquis P., Grochulla F., Haselsberger K., Wolbers J., Moss R., Huiskamp R., Fankhauser H., de Vries M., Gabel D.** Tissue uptake of BSH in patients with glioblastoma in the EORTC 11961 phase I BNCT trial // *J. Neuro-Oncol.* – 2003. – V. 62. – P. 145–156.

241. **Haselsberger K., Radner H., Gössler W., Schlagenhafen C., Pendl G.** Subcellular boron-10 localization in glioblastoma for boron neutron capture therapy with $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ // *J. Neurosurg.* – 1994. – V. 81. – P. 741–744.
242. **Clendenon N., Barth R., Gordon W., Goodman J., Alam F., Staubus A., Boesel C., Yates A., Moeschberger M., Fairchild R.** Boron neutron capture therapy of a rat glioma // *Neurosurgery.* – 1990. – V. 26. – P. 47–55.
243. **Bendel P., Wittig A., Basilio F., Mauri P., Sauerwein W.** Metabolism of boronophenylalanine-fructose complex (BPA-fr) and borocaptate sodium (BSH) in cancer patients -results from EORTC trial 11001 // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2010. – V. 51. – P. 284–287.
244. **Wittig A., Huiskamp R., Moss R.L., Bet P., Kriegeskotte C., Scherag A., Hilken G., Sauerwein W.** Biodistribution of ^{10}B for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in a Mouse Model after Injection of Sodium Mercaptoundecahydro-closododecaborate and L-para-Boronophenylalanin // *Radiat. Res.* – 2009. – V. 172. – P. 493–499.
245. **Wittig A., Stecher-Rasmussen F., Hilger R., Rasso J., Mauri P., Sauerwein W.** Sodium mercaptoundecahydro-closododecaborate (BSH), a boron carrier that merits more attention // *Appl. Radiat. Isot.* – 2011. – V. 69, N 12. – P. 1760–1764.
246. **Gabel D., Holstein H., Larsson B., Gille L., Ericson G., Sacker D., Som P., Fairchild R.** Quantitative neutron capture radiography for studying the biodistribution of tumor-seeking boron-containing compounds // *Cancer Res.* – 1987. – V. 47. – P. 5451–5454.
247. **Joel D., Slatkin D., Micca P., Nawrocky M., Velez C.** Uptake of boron into human gliomas of at hymic mice and into syngeneic cerebral gliomas of rats after intra carotid infusion of sulfhydryl boranes // *Clinical aspects of neutron capture therapy.* – N.Y.: Plenum Press, 1989. – P. 325–332.
248. **Joel D., Slatkin D., Fairchild R., Micca P., Nawrocky M.** Pharmacokinetics and tissue distribution of the TI – sulfhydryl boranes (monomer and dimer) in glioma-bearing rats // *Strahlenther Onkol.* – 1989. – V. 165. – P. 167–170.
249. **Joel D., Slatkin D., Coderre J.** Uptake of ^{10}B in gliosarcoma: following the injection of glutathione monoethyl ester and sulfhydryl borane // *Advances in neutron capture therapy.* – N.Y.: Plenum Press, 1993. – P. 501–504.
250. **Mishima Y., Ichihashi M., Hatta S., Honda C., Yamamura K., Nakagawa T., Obara H., Shirakawa J., Hiratsuka J., Taniyama K.** First human clinical trial of melanoma neutron capture. Diagnosis and therapy // *Strahlenther Onkol.* – 1989. – V. 165, N 2-3. – P. 251–254.
251. **Snyder H., Reedy A., Lennarj W.** Synthesis of aromatic boronic acids. Aldehyde boronic acids and a boronic acid analog of tyrosine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – V. 80. – P. 835–838.
252. **Coderre J., Glass J., Packer S., Micca P., Greenberg D.** Experimental boron neutron capture therapy for melanoma: systemic delivery of boron to melanotic and amelanotic melanoma // *Pigment Cell Res.* – 1990. – V. 3. – P. 310–318.
253. **Coderre J., Chanana A., Joel D., Elowitz E., Micca P., Nawrocky M., Chadha M., Gebbers J.** Biodistribution of boronophenylalanine in patients with glioblastoma multiforme: boron concentration correlates with tumor cellularity // *Radiat. Res.* – 1998. – V. 149. – P. 163–170.
254. **Coderre J., Glass J., Fairchild R., Micca P., Fand I., Joel D.** Selective delivery of boron by the melanin precursor analogue p-boronophenylalanine to tumors other than melanoma // *Cancer Res.* – 1990. – V. 50. – P. 138–141.

255. **Elowitz E., Bergland R., Coderre J., Joel D., Chadha M., Chanana A.** Biodistribution of p-boronophenylalanine (BPA) in patients with glioblastoma multiforme for use in boron neutron capture therapy // *Neurosurgery*. – 1998. – V. 42. – P. 463–469.
256. **Solares G., Zamenhof R., Saris S., Wazer D., Kerley S., Joyce M., Madoc-Jones H., Adelman L., Harling O.** Biodistribution and pharmacokinetics of p boronophenylalanine in C57BL/6 mice with GL261 intracerebral tumors, and survival following neutron capture therapy // *Progress in neutron capture therapy for cancer*. – N.Y.; London: Plenum Press, 1992. – P. 475–478.
257. **Dagrosa M., Viaggi M., Kreimann E., Fariás S., Garavaglia R., Agote M., Cabrini R., Dadino J., Juvenal G., Pisarev M.** Selective uptake of p-boronophenylalanine by undifferentiated thyroid carcinoma for boron neutron capture therapy // *Thyroid*. – 2002. – V. 12, N 1. – P. 7–12.
258. **Kankaanranta L., Seppälä T., Koivunoro H., Välimäki P., Beule A., Collan J., Korteniemi M., Uusi-Simola J., Kotiluoto P., Auterinen I., Serén T., Paetau A., Saarilhti K., Savolainen S., Joensuu H.** L-Boronophenylalanine – mediated boron neutron capture therapy for malignant glioma progressing after external beam radiation therapy: a phase I study // *Int. Journ Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – V. 80. – P. 369–376.
259. **Wittig A., Arlinghaus H., Kriegeskotte C., Moss R., Appelman K., Schmid K., Sauerwein W.** Laser postionization secondary neutral mass spectrometry in tissue: a powerful tool forelemental and molecular imaging in the development of targeted drugs // *Mol. Cancer Ther.* – 2008. – V. 7. – P. 1763–1771.
260. **Yamamoto T., Nakai K., Nariai T., Kumada H., Okumura T., Mizumoto M., Tsuboi K., Zaboronok A., Ishikawa E., Aiyama H., Endo K., Takada T., Yoshida F., Shibata Y., Matsumura A.** The status of Tsukuba BNCT trial: BPA-based boron neutron capture therapy combined with X-ray irradiation // *Appl. Radiat. Isot.* – 2011. – V. 69. – P. 1817–1818.
261. **Wittig A., Moss R., Sauerwein W.** Glioblastoma, brain metastases and soft tissue sarcoma of extremities: Candidate tumors for BNCT // *Appl. Radiat. Isot.* – 2014. – V. 88. – P. 46–49.
262. **Gavin P., Kraft S., Huiskamp R., Coderre J.** A review: CNS effects and normal tissue tolerance in dogs // *J. Neuro-Oncol.* – 1997. – V. 33, N 1-2. – P. 71–80.
263. **LaHann T., Daniell G.** Death following single dose administration of borocaptate sodium // *Chem. Biol.* – 1997. – V. 2. – P. 175–180.
264. **Morris G., Constantine G., Ross G., Yeung T., Hopewell J.** Boron neutron capture therapy long term effects on the skin and spinal cord of the rat // *Radiat. Res.* – 1993. – V. 135. – P. 330–386.
265. **Barth R., Yang W., Bartus R., Moeschberger M., Goodman J.** Enhanced delivery of boronophenylalanine for neutron capture therapy of brain tumors using the bradykinin analog cereport (receptor-mediated permeabilizer-7) // *Neurosurgery (Baltimore)*. – 1999. – V. 44. – P. 351–359.
266. **Capuani S., Gili T., Bozzali M., Russo S., Porcari P., Cametti C., D'Amore E., Colasanti M., Venturini G., Maraviglia B., Lazzarino G., Pastore F.** L-DOPA Preloading increases the uptake of borophenylalanine in C6 glioma rat model: A new strategy to improve BNCT efficacy // *Intern. Journ. Rad. Oncol. Biol., Phys.* – 2008. – V. 72, Iss. 2. – P. 562–567.
267. **Watanabe T., Tanaka H., Fukutani S., Suzuki M., Hiraoka M., Ono K.** L-phenylalanine preloading reduces the $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ dose to the normal brain by inhibiting the uptake of boronophenylalanine in boron neutron capture therapy for brain tumors // *Cancer Lett.* – 2016. – V. 370. – P. 27–32.

268. **Yoshida F., Yamamoto T., Nakai K., Zaboronok A., Matsuda M., Akutsu H., Ishikawa E., Shirakawa M., Matsumura A.** Pretreatment with buthionine sulfoximine enhanced uptake and retention of BSH in brain tumor // *Appl. Radiat. Isot.* – 2014. – V. 88. – P. 86–88.
269. **Ядровская В.А., Ульяненко С.Е., Савина Е.П., Братцев В.А., Корякин С.Н.** Синтез и фармакокинетика меченного йодом-131 аниона – $[B_{12}H_{10}(I)SH]_2$ // *Хим.-фармацевт. журн.* – 2001. – Т. 35, № 8. – С. 6–7.
270. **Olsson P., Gedda L., Goike H., Liu L., Collins V.P., Ponten J., Carlsson J.** Uptake of a boronated epidermal growth factor-dextran conjugate in CHO xenografts with and without human EGF-receptor expression // *Anticancer Drug. Des.* – 1998. – V. 13. – P. 279–289.
271. **Fang J., Nakamura H., Maeda H.** The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2011. – V. 63, N 3. – P. 136–151.
272. **Doijad R., Bhambere D., Manvi F., Deshmukh N.** Formulation and characterization of vesicular drug delivery system for anti-HIV drug // *J. Global Pharma Technol.* – 2009. – V. 1, N 1. – P. 94–100.
273. **Maurer N., Fenske D., Cullis P.** Developments in liposomal drug delivery systems // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2001. – V. 1, N 5. – P. 1–25.
274. **Barth R., Yang W., Rotaru J., Moeschberger M., Joel D., Nawrocky M., Goodman J., Soloway A.** Boron neutron capture therapy of brain tumors: enhanced survival following intracarotid injection of eithersodium borocaptate or boronophenylalanine with or without blood-brain barrier disruption // *Cancer Res.* – 1997. – V. 15, N 57. – P. 1129–1136.
275. **Hawkins P., Jelliss P., Nonaka N., Shi X., Banks W.** Permeability of the blood-brain barrier to arhena carborane // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009. – V. 329, N 2. – P. 608–614.
276. **Nakamura H., Miyajima Y., Takei T., Kasaoka S., Maruyama K.** Synthesis and vesicle formation of a nido-carborane cluster lipid for boron neutron capture therapy // *Chem. Commun. (Camb.)*. – 2004. – V. 17. – P. 1910–1911.
277. **Ueno M., Ban H., Nakai K., Inomata R., Kaneda Y., Matsumura A., Nakamura H.** Dodecaborate lipid liposomes as new vehicles for boron delivery system of neutron capture therapy // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18, N 9. – P. 3059–3065.
278. **Pan X., Wang H., Shukla S., Sekido M., Adams D., Tjarks W., Barth R., Lee R.** Boron-containing folate receptor-targeted liposomes as potential delivery agents for neutron capture therapy // *Bioconjug. Chem.* – 2002. – V. 13, N 3. – P. 435–442.
279. **Pan X., Wang H., Shukla S., Sekido M., Adams D., Tjarks W., Barth R., Lee R.** Synthesis of cetuximab-immunoliposomes via a cholesterol-based membrane anchor for targeting of EGFR // *Bioconjug. Chem.* – 2007. – V. 18, N 1. – P. 101–108.
280. **Kueffer P., Maitz C., Khan A., Schuster S., Shlyakhtina N., Jalisatgi S., Brockman J., Nigg D., Hawthorne M.** Boron neutron capture therapy demonstrated in mice bearing EMT6 tumors following selective delivery of boron by rationally designed liposomes // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2013. – V. 110, N 16. – P. 6512–6517.
281. **Fairchild R., Gabel D., Laster B., Greenberg D., Kiszienick W., Micca P.** Microanalytical techniques for boron analysis using the $^{10}B(n,\alpha)^7Li$ reaction // *Med. Phys.* – 1986. – V. 13, N 1. – P. 50–56.
282. **Matsumoto T., Aoki M., Aizawa O.** Phantom experiment and calculation for *in vivo* ^{10}B analysis by prompt gamma ray spectroscopy // *Phys. Med. Biol.* – 1991. – V. 36, N 3. – P. 329–338.

283. **Mukai K., Nakagawa Y., Matsumoto K.** Prompt gamma ray spectrometry for *in vivo* measurement of ^{10}B concentration in rabbit brain tissue // *Neurol. Med. Chir.* (Tokyo). – 1995. – V. 35. – P. 855–860.
284. **Kashino G., Fukutani S., Suzuki M., Liu Y., Nagata K., Masunaga S., Maruhashi A., Tanaka H., Sakurai Y., Kinashi Y., Fujii N., Ono K.** A simple and rapid method for measurement of ^{10}B -para-boronophenylalanine in the blood for boron neutron capture therapy using fluorescence spectrophotometry // *J. Radiat. Res.* – 2009. – V. 50, N 4. – P. 377–382.
285. **Nano R., Barni S., Chiari P., Pinelli T., Fossati F., Altieri S., Zonta C., Prati U., Roveda L., Zonta A.** Efficacy of boron neutron capture therapy on liver metastases of colon adenocarcinoma: optical and ultrastructural study in the rat // *Oncol. Rep.* – 2004. – V. 11, N 1. – P. 149–153.
286. **Chiaraviglio D., De Grazia F., Zonta A., Altieri S., Braghieri A., Fossati F., Pedroni P., Pinelli T., Perotti A., Specchiarello M.** Evaluation of selective boron absorption in liver tumors // *Strahlenther Onkol.* – 1989. – V. 2/3. – P. 170–172.
287. **Hillier J., Baker R.** Microanalysis by means of electrons // *J. Appl. Phys.* – 1944. – V. 15, N 9. – P. 663–675.
288. **Isaacson I., Johnson D.** The microanalysis of light elements using transmitted energyloss electrons // *Ultramicroscopy.* – 1975. – V. 1. – P. 33–52.
289. **Leapman R., Kocsis E., Zhang G., Talbot T., Laquerriere P.** Three dimensional distribution of elements in biological samples by energy filtered electron tomography // *Ultramicroscopy.* – 2004. – V. 100. – P. 115–125.
290. **Heřmánek S.** ^{11}B NMR spectra of boranes, main-group heteroboranes, and substituted derivatives. Factors in fluencing chemical shifts of skeletal atoms // *Chem. Rev.* – 1992. – V. 92. – P. 325–362.
291. **Wittig A., Michel J., Moss R., Stecher-Rasmussen F., Arlinghaus H., Bendel P., Mauri P., Altieri S., Hilger R., Salvadori P., Menichetti L., Zamenhof R., Sauerwein W.** Boron analysis and boron imaging in biological materials for boron neutron capture therapy (BNCT) // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2008. – V. 68, N 1. – P. 66–90.
292. **Morris G., Micca P., Nawrocky M., Weissfloch L., Coderre J.** Long-term infusions of p-boronophenylalanine for boron neutron capture therapy: evaluation using rat brain tumor and spinal cord models // *Radiat. Res.* – 2002. – V. 158, N 6. – P. 743–752.
293. **Goodarzi S., Pazirandeh A., Jameie S., Khojasteh N.** Differentiation in boron distribution in adult male and female rats' normal brain: A BNCT approach // *Appl. Radiat. Isot.* – 2012. – V. 70. – P. 952–956.
294. **Patiris D., Blekas K., Ioannides K.** TRIAC: a code for track measurements using image analysis tools // *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B.* – 2006. – V. 244. – P. 392–396.
295. **Khojasteh N., Pazirandeh A., Jameie B., Goodarzi S.** Effect of time period after boric acid injection on ^{10}B absorption in different regions of adult male rat's brain // *Appl. Radiat. Isot.* – 2012. – V. 70. – P. 1010–1013.
296. **Pöller F., Wittig A., Sauerwein W.** Calculation of boron neutron capture cell inactivation *in vitro* based on particle track structure and x-ray sensitivity // *Radiat. Environ. Biophys.* – 1998. – V. 37. – P. 117–123.
297. **Amano K.** Boron-10-mercaptoundecahydrododecaborate distribution in human brain tumors as studied by neutron-induced alpha-autoradiography // *J. Nucl. Medic.* – 1986. – V. 27, N 5. – P. 677–684.

298. Kageji T., Nakagawa Y., Kitamura K., Matsumoto K., Hatanaka H. Performance of BSH in patients with astrocytoma grades III–IV – a basis for boron neutron capture therapy // *J. Neurosurg.* – 1995. – V. 83. – P. 79–85.
299. Kraft S., Gavin P., Leathers C., DeHaan C., Bauer W., Miller D., Dorn R. III, Griebenow M. Biodistribution of boron in dogs with spontaneous intracranial tumors following borocaptate sodium administration // *Cancer Res.* – 1994. – V. 54, N 5. – P. 1259–1263.
300. Belkhou R., Abbe J.-C., Pham P., Jasner N., Sahel J., Dreyfus H., Moutaouakil M., Massarelli R. Uptake and metabolism of boronophenylalanine in human uveal melanoma cells in culture. Relevance to boron neutron capture therapy of cancer cells // *Amino Acids (Vienna)*. – 1995. – V. 8. – P. 217–229.
301. Wittig A., Sauerwein W., Coderre J. Mechanisms of transport of p-boronophenylalanine through the cell membrane *in vitro* // *Radiat. Res.* – 2000. – V. 153. – P. 173–180.
302. Papaspyrou M., Feinendegen L., Muller-Gartner H. Preloading with L-tyrosine increases the uptake of boronophenylalanine in mouse melanoma cells // *Cancer Res.* – 1994. – V. 54. – P. 6311–6314.
303. Pignol J., Oudart H., Chauvel P., Sauerwein W., Gabel D., Prevot G. Selective delivery of ^{10}B to soft tissue sarcoma using ^{10}B -L-boronophenylalanine for boron neutron capture therapy // *Br. Journ. Radiol.* – 1998. – V. 71. – P. 320–323.
304. Matalka K., Bailey M., Barth R., Staubus A., Soloway A., Moeschberger M., Coderre J., Rofstad E. Boron neutron capture therapy of intracerebral melanoma using boronophenylalanine as a capture agent // *Cancer Res.* – 1993. – V. 53. – P. 3308–3313.
305. Morris G., Coderre J., Micca P., Fisher C., Capala J., Hopewell J. Central nervous system tolerance to boron neutron capture therapy with p-boronophenylalanine // *Br. Journ. Cancer.* – 1997. – V. 76. – P. 1623–1629.
306. Hasegawa H., Mogami H., Amano K. Boron neutron therapy for transplantable mouse gliomas in 1974 // *Neutron Capture Therapy.* – Japan: Nishimuro Co. Ltd., 1986. – P. 419–430.
307. Sauerwein W. Postoperative treatment of glioblastoma with BNCT at the Petten irradiation facility phase I clinical trial. EORTC11961 // *Clinical Trial Protocol EORTC.* – Bruxelles, Belgium, 1996.
308. Bortolussi S., Bakeine J., Ballarini F., Bruschi P., Gadan M., Protti N., Stella S., Clerici A., Ferrari C., Cansolino L., Zonta C., Zonta A., Nano R., Altieri S. Boron uptake measurements in a rat model for Boron Neutron Capture Therapy of lung tumours // *Appl. Radiat. Isot.* – 2011. – V. 69. – P. 394–398.
309. Trivillin V., Garabalino M., Colombo L., González S., Farías R., Monti Hughes A., Pozzi E., Bortolussi S., Altieri S., Itoiz M., Aromando R., Nigg D., Schwint A. Biodistribution of the boron carriers boronophenylalanine (BPA) and/or decahydrodecaborate (GB-10) for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in an experimental model of lung metastases // *Appl. Radiat. Isot.* – 2014. – V. 88. – P. 94–98.
310. Agosteo S., Foglio Para A., Gambarini G., Casalini L., Burn K., Tinti R., Rosi G., Festinesi A., Nava E. Design of neutron beams for Boron Neutron Capture Therapy in a fast reactor. Current status of neutron capture therapy. – Vienna: IAEA, 2001. – P. 116–125.
311. Kita D., Yonekawa Y., Weller M., Ohgaki H. PIK3CA alterations in primary (de novo) and secondary glioblastomas // *Acta Neuropathol.* – 2007. – V. 113, N 3. – P. 295–302.

312. **Hopewell J., Goria T., Pellettieri L., Giusti V., H-Stenstam B., Sköld K.** Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: an assessment of clinical potential // *Appl. Radiat. Isot.* – 2011. – V. 69, N 12. – P. 1737–1740.
313. **Van Meir E., Hadjipanayis C., Norden A., Shu H., Wen P., Olson J.** Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma // *CA Cancer Journ. Clin.* – 2010. – V. 60, N 3. – P. 166–193.
314. **Ohgaki H., Dessen P., Jourde B., Horstmann S., Nishikawa T., Di Patre P., Burkhard C., Schüler D., Probst-Hensch N., Maiorka P., Baeza N., Pisani P., Yonekawa Y., Yasargil M., Lütolf U., Kleihues P.** Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study // *Cancer Res.* – 2004. – V. 64, N 19. – P. 6892–6899.
315. **Ekstrand A., Sugawa N., James C., Collins V.** Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas reveal deletions of sequences encoding portions of the N- and/or C-terminal tails // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – V. 89, N 10. – P. 4309–4313.
316. **Hulleman E., Helin K.** Molecular mechanisms in gliomagenesis // *Adv. Cancer Res.* – 2005. – V. 94. – P. 1–27.
317. **Барышников А.Ю.** Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов // *Вестн. Рос. акад. мед. наук.* – 2012. – Т. 67, № 3. – С. 23–31.
318. **Goyal P., Goya K., Vijaya Kumar S., Singh A., Katare O., Mishra D.** Liposomal drug delivery systems – clinical applications // *Acta Pharm.* – 2005. – V. 55. – P. 1–25.
319. **Torchilin V.** Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers // *Nature reviews: Drug discover.* – 2005. – V. 4. – P. 145–160.
320. **Thekkedath R.** Development of cell-specific and organelle-specific delivery systems by surface modification of lipid based pharmaceutical nanocarriers // *Pharmaceutical Sci. Dissertations.* – 2012.
321. **Boddapati S., D'Souza G., Erdogan S., Torchilin V., Weissig V.** Organelle-targeted nanocarriers: specific delivery of liposomal ceramide to mitochondria enhances its cytotoxicity *in vitro* and *in vivo* // *Nano Lett.* – 2008. – V. 8, N 8. – P. 2559–2563.
322. **Pollock S., Antrobus R., Newton L., Kampa B., Rossa J., Latham S., Nichita N., Dwek R., Zitzmann N.** Uptake and trafficking of liposomes to the endoplasmic reticulum // *The FASEB Journ.* – 2010. – V. 24. – P. 1866–1878.
323. **Yu Y., Wang Z., Zhang L., Yao H., Zhang Y., Li R., Ju R., Wang X., Zhou J., Li N., Lu W.** Mitochondrial targeting topotecan-loaded liposomes for treating drug-resistant breast cancer and inhibiting invasive metastases of melanoma // *Biomaterials.* – 2012. – V. 33. – P. 1808–1820.
324. **Bangham A., Horne R.** Negative staining of phospholipids and their structured modification by surface agents as observed in the electron microscope // *J. Mol. Biol.* – 1964. – V. 8. – P. 660–668.
325. **Bangham A., Standish M., Watkins J.** Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids // *J. Mol. Biol.* – 1965. – V. 13. – P. 238–252.
326. **Jesorka A., Orwar O.** Liposomes: technologies and analytical applications // *Annu. Rev. Anal. Chem.* – 2008. – V. 1. – P. 801–832.
327. **Медикаментозное** преодоление анатомических и клеточных барьеров с помощью липосом / под ред. Л.М. Кузяковой, В.И. Ефременко. – Ставрополь, 2000. – 170 с.
328. **Kato K., Yoshida J., Kageyama N., Kojima N., Yagi K.** Liposome – entrapped human interferon- β . Its pharmacokinetics and antitumor activity against human brain tumor cells // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 1988. – V. 4, N 2. – P. 139–147.

329. **Ипатов О.М.** Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике / под ред. академика РАМН А.И. Арчакова. – М.: ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН, 2005. – 318 с.
330. **Торопова Я.Г., Мухамадияров Р.А., Головкин А.С.** Влияние различных концентраций липосомальной формы эмоксипина на коронарный поток, сократительную и насосную функции изолированного сердца крысы в условиях тотальной нормотермической ишемии и реперфузии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 7. – С. 869–875.
331. **Lopes S., Giuberti C., Rocha T., Ferreira D. d. S., Leite E.A., Oliveira M.C.** Liposomes as carriers of anticancer drugs // Cancer treatment – conventional and innovative approaches / ed. L. Rangel. – 2013. – P. 86–124.
332. **Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д.** Липосомы и их взаимодействие с клетками // М.: Наука, 1986. – 240 с.
333. **Мухамадияров Р.А., Веремеев А.В., Марцияш Н.Е., Зинчук В.Г.** Влияние альфа-токоферола на динамику процессов липопероксидации в липосомах, полученных методами ультразвуковой сонификации и экструзии, при различных температурах хранения // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 566–570.
334. **Долинский А.А., Шаркова Н.А., Терлецкая Я.Т., Авдеева Л.Ю., Жукотский Э.К., Грищенко А.В., Горчев В.Ф.** Получение липосомных наносистем с использованием эффекта дискретно-импульсного ввода энергии // Пром. теплотехника. – 2006. – Т. 28, № 5. – С. 37–41.
335. **Mukhamadiyarov R., Khaliulin I., Veremeev A., Zhuravleva I.** Comparative study of lipid peroxidation and activity of antioxidants included into liposomes produced by extrusion and sonification // J. Intern. Sci. Publ.: Mater., Methods Technol. – 2014. – V. 8. – P. 228–232.
336. **Lapinski M., Castro-Forero A., Greiner A., Ofoli R., Blanchard G.** Comparison of liposomes formed by sonication and extrusion: rotational and translational diffusion of an embedded chromophore // Langmuir. – 2007. – V. 6. – P. 11677–11683.
337. **Стрекалова О.С.** Фосфолипидные наночастицы: получение, характеристика, использование для транспорта лекарств в организме: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2010. – 24 с.
338. **Ishida T., Takanashi Y., Doi H., Yamamoto I., Kiwada H.** Encapsulation of antivasopastic drug, fasudil, into liposomes, and *in vitro* stability of the fasudil-loaded liposomes // Intern. Journ. Pharm. – 2002. – V. 232. – P. 59–67.
339. **Соболев А., Розенкранц А.** Внутриклеточный транспорт и его использование для направленной внутриклеточной доставки локально действующих веществ // Проблемы регуляции в биологических системах. Биофизические аспекты / под ред. А.Б. Рубина; НИЦ Регулярная и хаотическая динамика. – М.; Ижевск, 2007. – С. 104–130.
340. **Ziello J., Huang Y., Jovin I.** Cellular endocytosis and gene delivery // Mol. Med. – 2010. – V. 16, N 5-6. – P. 222–229.
341. **Xiang S., Tong H., Shi Q., Fernandes J.C., Jin T., Dai K., Zhang X.** Uptake mechanisms of non-viral gene delivery // J. Control Release. – 2012. – V. 158, N 3. – P. 371–378.
342. **Rejman J., Oberle V., Zuhorn I., Hoekstra D.** Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis // Biochem. Journ. – 2004. – V. 377, N 1. – P. 159–169.
343. **Hillaireau H., Couvreur P.** Nanocarriers' entry into the cell: relevance to drug delivery // Cell Mol. Life Sci. – 2009. – V. 66, N 17. – P. 2873–2896.

344. **Bozzuto G., Molinari A.** Liposomes as nanomedical devices // Intern. Journ. Nanomedicine. – 2015. – V. 10. – P. 975–999.
345. **Groothuis D.** The blood–brain and blood–tumor barriers: A review of strategies for increasing drug delivery // Neuro-Oncol. – 2000. – V. 2(1). – P. 45–59.
346. **Великанова Е.А., Головкин А.С., Мухамадияров Р.А.** Влияние сосудисто-эндотелиального ростового фактора в свободной и липосомальной форме на ангиогенез в условиях экспериментального инфаркта миокарда // Фундаментальные исследования. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 482–486.
347. **Gabizon A., Papahadjopoulos D.** Liposome formulations with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1988. – V. 85, N 18. – P. 6949–6953.
348. **Immordino M., Dosio F., Cattel L.** Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential // Intern. Journ. Nanomedicine. – 2006. – V. 1, N 3. – P. 297–315.
349. **Woodle M., Lasic D.** Sterically stabilized liposomes // Biochim. Biophys. Acta. – 1992. – V. 1113, N 2. – P. 171–199.
350. **Milla P., Dosio F., Cattel L.** Pegylation of proteins and liposomes: a powerful and flexible strategy to improve the drug delivery // Curr. Drug Metab. – 2012. – V. 13, N 1. – P. 105–119.
351. **Mu X., Zhong Z.** Preparation and properties of poly(vinyl alcohol)–stabilized liposomes // Intern. Journ. Pharm. – 2006. – V. 318, N 1–2. – P. 55–61.
352. **Hobbs S., Monsky W., Yuan F., Roberts W., Griffith L., Torchilin V., Jain R.** Regulation of transport pathways in tumor vessels: Role of tumor type and microenvironment // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95. – P. 4607–4612.
353. **Schaffran T.** Toxicologic and pharmacologic properties of the dodecaborate cluster: Synthetic, physical-chemical and biological studies. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften. – Dr. rer. nat. – Universität Bremen, 2009. – 163 p.
354. **Gabizon A., Shmeeda H., Zalipsky S.** Pros and cons of the liposome platform in cancer drug targeting // J. Liposome Res. – 2006. – V. 16, N 3. – P. 175–183.
355. **Yanagie H., Maruyama K., Takizawa T., Ishida O., Ogura K., Matsumoto T., Sakurai Y., Kobayashi T., Shinohara A., Rant J., Skvarc J., Ilic R., Kuhne G., Chiba M., Furuya Y., Sugiyama H., Hisa T., Ono K., Kobayashi H., Eriguchi M.** Application of boron-entrapped stealth liposomes to inhibition of growth of tumor cells in the *in vivo* boron neutron-capture therapy model // Biomed. Pharmacotherapy. – 2006. – V. 60. – P. 43–50.
356. **Gjetting T., Arildsen N., Skovbjerg N., Christensen C., Poulsen T., Roth J., Handlos V., Poulsen H.** *In vitro* and *in vivo* effects of polyethylene glycol (PEG)-modified lipid in DOTAP/cholesterol-mediated gene transfection // Intern. Journ. Nanomedicine. – 2010. – V. 5. – P. 371–383.
357. **Awad D., Tabod I., Lutz S., Wessolowski H., Gabel D.** Interaction of Na₂B₁₂H₁₁SH with liposomes: Influence on zeta potential and particle size // J. Organomet. Chem. – 2005. – V. 690. – P. 2732–2735.
358. **Martinia S., Ristorib S., Puccib A., Bonechia C., Becciolinic A., Martinib G., Rossia C.** Boronphenylalanine insertion in cationic liposomes for boron neutron capture therapy // Biophys. Chem. – 2004. – V. 111. – P. 27–34.
359. **Altieri S., Balzi M., Bortolussi S., Bruschi P., Ciani L., Clerici A., Faraoni P., Ferrari C., Gadan M., Panza L., Pietrangeli D., Ricciardi G., Ristory S.** Carborane derivatives loaded into liposomes as efficient delivery systems for boron neutron capture therapy // J. Med. Chem. – 2009. – V. 52, N 23. – P. 7829–7835.

360. **Mok K., Cullis P.** Structural and fusogenic properties of cationic liposomes in the presence of plasmid DNA // *Biophys. Journ.* – 1997. – V. 73. – P. 2534–2545.
361. **Watson-Clark R., Banquerigo M., Shelly K., Hawthorne M., Brahn E.** Model studies directed toward the application of boron neutron capture therapy to rheumatoid arthritis: Boron delivery by liposomes in rat collagen-induced arthritis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – V. 95, N 5. – P. 2531–2534.
362. **Shelly K., Feakes D., Hawthorne M., Schmidt P., Krisch T., Bauer W.** Model studies directed toward the boron neutron-capture therapy of cancer: Boron delivery to murine tumors with liposomes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – V. 89. – P. 9039–9043.
363. **Yanagie H., Maruyama K., Takizawa T., Ishida O., Ogura K., Matsumoto T., Sakurai Y., Kobayashi T., Shinohara A., Rant J., Skvarc J., Ilic R., Kuhne G., Chiba M., Furuya Y., Sugiyama H., Hisa T., Ono K., Kobayashi H., Eriguchi M.** Application of boron-entrapped stealth liposomes to inhibition of growth of tumour cells in the *in vivo* boron neutron-capture therapy model // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2006. – V. 60. – P. 43–50.
364. **Matsumura Y., Maeda H.** A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs // *Cancer Res.* – 1986. – V. 46, N 12, Pt. 1. – P. 6387–6392.
365. **Maruyama K.** Intracellular targeting delivery of liposomal drugs to solid tumors based on EPR effects // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2011. – V. 63. – P. 161–169.
366. **Hawthorne M., Shelly K., Li F.** The versatile chemistry of the $[B_{20}H_{18}]^{2-}$ ions: novel reactions and structural motifs // *Chem. Commun. (Camb).* – 2002. – V. 21, N 6. – P. 547–554.
367. **Feakes D., Shelly K., Hawthorne M.** Selective boron delivery to murine tumors by lipophilic species incorporated in the membranes of unilamellar liposomes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – V. 92. – P. 1367–1370.
368. **Feakes D., Shelly K., Knobler C., Hawthorne M.** $Na_3[B_{20}H_{17}NH_3]$: synthesis and liposomal delivery to murine tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – V. 91, N 8. – P. 3029–3033.
369. **Hawthorne M., Shelly K.** Liposomes as drug delivery vehicles for boron agents // *J. Neuro-Oncol.* – 1997. – V. 33, N 1-2. – P. 53–58.
370. **Mehta S., Lai J., Lu D.** Liposomal formulations containing sodium mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) for boron neutron capture therapy // *J. Microencapsul.* – 1996. – V. 13, N 3. – P. 269–279.
371. **Bohl Kullberg E., Bergstrand N., Carlsson J., Edwards K., Johnsson M., Sjoberg S., Gedda L.** Development of EGF-conjugated liposomes for targeted delivery of boronated DNA-binding agents // *Bioconjug. Chem.* – 2002. – V. 13, N 4. – P. 737–743.
372. **Foulon C., Reist C., Bigner D., Zalutsky M.** Radioiodination via D-amino acid peptide enhances cellular retention and tumor xenograft targeting of an internalizing antiepidermal growth factor receptor variant III monoclonal antibody // *Cancer Res.* – 2000. – V. 60. – P. 4453–4460.
373. **Wikstrand C., Cokgor I., Sampson J., Bigner D.** Monoclonal antibody therapy of human gliomas: current status and future approaches // *Cancer Metastasis Rev.* – 1999. – V. 18. – P. 451–464.
374. **Pan X., Wang H., Shukla S., Sekido M., Adams D., Tjarks W., Barth R., Lee R.** Boron-containing folate receptor-targeted liposomes as potential delivery agents for neutron capture therapy // *Bioconjug. Chem.* – 2002. – V. 13, N 3. – P. 435–442.

375. **Pan X., Wang H., Lee R.** Boron delivery to a murine lung carcinoma using folate receptor targeted liposomes // *Anticancer Res.* – 2002. – V. 22, N 3. – P. 1629 – 1633.
376. **Akabani G., Cokgor I., Coleman R., Gonzalez Trotter D., Wong T., Friedman H., Friedman A., Garcia-Turner A., Herndon J., DeLong D., McLendon R., Zhao X., Pegram C., Provenzale J., Bigner D., Zalutsky M.** Dosimetry and dose–response relationships in newly diagnosed patients with malignant gliomas treated with iodine-131-labeled anti-tenascin monoclonal antibody 81C6 therapy // *Int. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – V. 46, N 4. – P. 947–958.
377. **Barth R., Yang W., Adams D., Rotaru J., Shukla S., Sekido M., Tjarks W., Fenstermaker R., Ciesielski M., Nawrocky M., Coderre J.** Molecular targeting of the epidermal growth factor receptor for neutron capture therapy of gliomas // *Cancer Res.* – 2002. – V. 62, N 11. – P. 3159–3166.
378. **Savelyeva L., Schwab M.** Amplification of oncogenes revisited: from expression profiling to clinical application // *Cancer Lett.* – 2001. – V. 167. – P. 115–123.
379. **Yang W., Wu G., Barth R., Swindall M., Bandyopadhyaya A., Tjarks W., Tordoff K., Moeschberger M., Sfera T., Binns P., Riley K., Ciesielski M., Fenstermaker R., Wikstrand C.** Molecular targeting and treatment of composite EGFR and EGFRvIII-positive gliomas using boronated monoclonal antibodies // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – V. 14, N 3. – P. 883–892.
380. **Carlsson J., Kullberg E.B., Capala J., Sjoberg S., Edwards K., Gedda L.** Ligand liposomes and boron neutron capture therapy // *J. Neuro-Oncol.* – 2003. – V. 62. – P. 47–59.
381. **Yanagie H., Tomita T., Kobayashi H., Fujii Y., Takahashi T., Hasumi K., Nariuchi H., Sekiguchi M.** Application of boronated anti-CEA immunoliposome to tumor cell growth inhibition in vitro boron neutron capture therapy model // *Br. Journ. Cancer.* – 1991. – V. 63. – P. 522–526.
382. **Yanagie H., Tolnita T., Kobayashi H., Fujii Y., Nonaka Y., Saegusa Y., Hasumi K., Eriguchi M., Kobayashi T., Ono K.** Inhibition of human pancreatic cancer growth in nude mice by boron neutron capture therapy // *Br. Journ. Cancer.* – 1997. – V. 75, N 5. – P. 660–665.
383. **Feng B., Tomizawa K., Michiue H., Miyatake S., Han X., Fujimura A., Seno M., Kirihata M., Matsui H.** Delivery of sodium borocaptate to glioma cells using immunoliposome conjugated with anti-EGFR antibodies by ZZ-His // *Biomaterials.* – 2009. – V. 30, N 9. – P. 1746–1755.
384. **Masunaga S., Kasaoka S., Maruyama K., Nigg D., Sakurai Y., Nagata K., Suzuki M., Kinashi Y., Maruhashi A., Ono K.** The potential of transferrin-pendant-type polyethyleneglycol liposomes encapsulating decahydrodecaborate-¹⁰B (GB-10) as ¹⁰B-carriers for boron neutron capture therapy // *Intern. Journ. Radiat. Oncology Biol. Phys.* – 2006. – V. 66, N 5. – P. 1515–1522.
385. **Thirumamaga B., Zhao X., Bandyopadhyaya A., Narayanasamy S., Johnsamuel J., Tiwari R., Golightly D., Patel V., Jehning B., Backer M., Barth R., Lee R., Backer J., Tjarks W.** Disposition of TF-PEG-Liposome-BSH in tumor-bearing mice // *Bioconjugate Chem.* – 2006. – V. 17. – P. 1141–1150.
386. **Ito Y., Kimura Y., Shimahara T., Ariyoshi Y., Shimahara M., Miyatake S., Kawabata S., Kasaoka S., Ono K.** Disposition of TF-PEG-Liposome-BSH in tumor-bearing mice // *Appl. Radiat. Isot.* – 2009. – V. 67. – P. 109–110.
387. **Nakamura H.** Liposomal boron delivery for Neutron Capture Therapy // *Methods Enzymol.* – 2009. – V. 465. – P. 179–208.

388. **Peters T.** Development and *in vitro* testing of liposomal gadolinium-formulations for neutron capture therapy of glioblastoma multiform. Dissertation zur Erlangung des Grades «Doktor der Naturwissenschaften». – Mainz, 2013. – 185 S.
389. **Shirakawa M., Yamamoto T., Nakai K., Aburai K., Kawatobi S., Tsurubuchi T., Yamamoto Y., Yokoyama Y., Okuno H., Matsumura A.** Synthesis and evaluation of a novel liposome containing BPA-peptide conjugate for BNCT // *Appl. Radiat. Isot.* – 2009. – V. 67. – P. 88–90.
390. **Shirakawa M., Nakai K., Yoshida F., Zoboronok A., Yamamoto T., Matsumura A.** Evaluation of boron content liposome modified protein transduction domains for boron neutron capture therapy // *Intern. Journ. Emerging Techn. Advanc. Engineering.* – 2014. – V. 4, N 9. – P. 74–79.
391. **Iguchi Y., Michiue H., Kitamatsu M., Hayashi Y., Takenaka F., Nishiki T., Matsui H.** Tumor-specific delivery of BSH-3R for boron neutron capture therapy and positron emission tomography imaging in a mouse brain tumor // *Model. Biomaterials.* – 2015. – V. 56. – P. 10–17.
392. **Calabrese G., Nesnas J.J., Barbu E., Fatouros D., Tsibouklis J.** The formulation of polyhedral boranes for the boron neutron capture therapy of cancer // *Drug Discovery Today.* – 2012. – V. 17, N 3-4. – P. 153–159.
393. **Miyajima Y., Nakamura H., Kuwata Y., Lee J.-D., Masunaga S., Ono K., Maruyama K.** Transferrin-loaded nido-carborane liposomes: tumor-targeting boron delivery system for neutron capture therapy // *Bioconjugate Chem.* – 2006. – V. 17, N 5. – P. 1314–1320.
394. **Justus E., Awad D., Hohnholt M., Schaffran T., Edwards K., Karlsson G., Damian L., Gabel D.** Synthesis, liposomal preparation, and *in vitro* toxicity of two novel dodecaborate cluster lipids for boron neutron capture therapy // *Bioconjugate Chem.* – 2007. – V. 18, N 4. – P. 1287–1293.
395. **Lee J., Ueno M., Miyajima Y., Nakamura H.** Synthesis of boron cluster lipids: closo-dodecaborate as an alternative hydrophilic function of boronated liposomes for neutron capture therapy // *Organ. Lett.* – 2007. – V. 9, N 2. – P. 323–326.
396. **Schaffran T., Burghardt A., Barnert S., Peschka R., Schubert R., Winterhalter M., Gabel D.** Pyridinium lipids with the dodecaborate cluster as polar headgroup: synthesis, characterization of the physical-chemical behavior, and toxicity in cell culture // *Bioconjugate Chem.* – 2009. – V. 20, N 11. – P. 2190–2198.
397. **Radwan A., Alanazi F.** Targeting cancer using cholesterol conjugates // *Saudi Pharmaceutical Journ.* – 2014. – V. 22, N 1. – P. 3–16.
398. **Li T., Hamdi J., Hawthorne M.** Unilamellar liposomes with enhanced boron content // *Bioconjugate Chem.* – 2006. – V. 17. – P. 15–20.
399. **Koganei H., Ueno M., Tachikawa S., Tasaki L., Ban H.S., Suzuki M., Shiraishi K., Kawano K., Yokoyama M., Maitani Y., Ono K., Nakamura H.** Development of high boron content liposomes and their promising antitumor effect for Neutron Capture Therapy of cancers // *Bioconjugate Chem.* – 2013. – V. 24. – P. 124–132.
400. **Schaffran T., Jiang N., Bergmann M., Küstermann E., Suss R., Schubert R., Wagner F., Awad D., Gabel D.** Hemorrhage in mouse tumors induced by dodecaborate cluster lipids intended for boron neutron capture therapy // *Intern. Journ. Nanomedicine.* – 2014. – V. 9. – P. 3583–3590.
401. **Safronov A.** Boron neutron capture therapy of cancer as a part of modern nanomedicine // *Intern. Journ. Med. Nano Res.* – 2014. – P. 1–2.
402. **Ramachandran P.** Focusing on boron in medicinal chemistry // *Future Med. Chem.* – 2013. – V. 5, N 6. – P. 611–612.

403. **Mehta M., Masciopinto J., Rozental J., Levin A., Richard Chappell R., Bastin K., Miles J., Turski P., Kubsad S., Mackie T., Kinsella T.** Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: report of a postoperative study evaluating prognostic factors and analyzing longterm survival advantage // *Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – V. 30. – P. 541–549.
404. **Athanassiou H., Synodinou M., Maragoudakis E., Paraskevaïdis M., Verigos C., Misailidou D., Antonadou D., Saris G., Beroukas K., Karageorgis P.** Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – V. 23. – P. 2372–2377.
405. **Stupp R., Mason W., van den Bent M., Weller M., Fisher B., Taphoorn M., Belanger K., Brandes A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R., Ludwin S., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J., Eisenhauer E., Mirimanoff R.** Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *N. Eng. Journ. Med.* – 2005. – V. 352. – P. 987–996.
406. **Sullivan F., Herscher L., Cook J., Smith J., Steinberg S., Epstein A., Oldfield E., Goffman T., Kinsella T., Mitchell J., Glatstein E.** National Cancer Institute (phase II) study of high-grade glioma treated with accelerated hyperfractionated radiation and iododeoxyuridine: results in anaplastic astrocytomas // *Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – V. 30. – P. 583–590.
407. **Tanaka M., Ino Y., Nakagawa K., Tago M., Todo T.** High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison // *Lancet Oncol.* – 2005. – V. 6. – P. 953–960.
408. **Ono K., Masunaga S., Suzuki M., Kinashi Y., Takagaki M., Akaboshi M.** The combined effect of boronophenylalanine and borocaptate in boron neutron capture therapy for SCCVII tumors in mice // *Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – V. 43. – P. 431–436.
409. **Coderre J., Turcotte J., Riley K., Binns P., Harling O., Kiger W.** Boron neutron capture therapy: cellular targeting of high linear energy transfer radiation // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2003. – V. 2. – P. 1–21.
410. **Hatanaka H., Nakagawa Y.** Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy // *Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – V. 28. – P. 1061–1066.
411. **Kumada H., Yamamoto K., Matsumura A., Yamamoto T., Nakagawa Y., Nakai K., Kageji T.** Verification of the computational dosimetry system in JAERI (JCDS) for boron neutron capture therapy // *Phys. Med. Biol.* – 2004. – V. 49. – P. 3353–3365.
412. **Kumada H., Yamamoto K., Yamamoto T., Nakai K., Nakagawa Y., Kageji T., Matsumura A.** Improvement of dose calculation accuracy for BNCT dosimetry by the multi-voxel method in JCDS // *Appl. Radiat. Isot.* – 2004. – V. 61. – P. 1045–1050.
413. **Kageji T., Nakagawa Y., Kumada H.** Clinical Results of Sodium Borocaptate (BSH)-based intraoperative Boron Neutron Capture Therapy (IO-BNCT) // *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications* / eds.: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – P. 389–396.
414. **Nariai T., Ishiwata K., Kimura Y., Inaji M., Momose T., Yamamoto T., Matsumura F., Ishii K., Ohno K.** PET pharmacokinetic analysis to estimate boron concentration in tumor and brain as a guide to plan BNCT for malignant cerebral glioma // *Appl. Radiat. Isot.* – 2009. – 67. – P. 348–350.
415. **Vinjamuri M., Adumala R., Altaha R., Hobbs G., Crowell E.** Comparative analysis of temozolomide (TMZ) versus 1,3-bis (2-chloroethyl)-1 nitrosourea (BCNU) in newly

- diagnosed glioblastoma multiforme (GBM) patients // *J. Neuro-Oncol.* – 2009. – V. 91. – P. 221–225.
416. **Kawabata S., Miyatake S., Kuroiwa T., Yokoyama K., Doi A., Iida K., Miyata S., Nonoguchi N., Michiue H., Takahashi M., Inomata T., Imahori Y., Kirihata M., Sakurai Y., Maruhashi A.** Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma // *J. Radiat. Res. (Tokyo)*. – 2009. – V. 50. – P. 51–60.
417. **Sweet W., Soloway A., Brownell G.** Boron-slow neutron capture therapy of gliomas // *Acta Radiol.* – 1963. – V. 1. – P. 114–121.
418. **Chanana A., Capala J., Chadha M., Coderre J., Diaz A., Elowitz E., Iwai J., Joel D., Liu H., Ma R., Pendzick N., Peress N., Shady M., Slatkin D., Tyson G., Wielopolski L.** Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies // *Neurosurgery*. – 1999. – V. 44. – P. 1182–1193.
419. **Vos M., Turowski B., Zanella F., Paquis P., Siefert A., Hideghéty K., Haselsberger K., Grochulla F., Postma T., Wittig A., Heimans J., Slotman B., Vandertop W., Sauerwein W.** Radiologic findings in patients treated with boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme within EORTC trial 11961 // *Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – V. 61. – P. 392–399.
420. **Wittig A., Hideghety K., Paquis P., Heimans J.** Current clinical results of the EORTC-study 11961 // *Research and development in neutron capture therapy* / eds.: W. Sauerwein, R. Moss, A. Wittig. – Bologna: Monduzzi Editore, 2002. – P. 1117–1122.
421. **Kawabata S., Matsushita Y., Furuse M., Miyatake S.-I., Kuroiwa T., Ono K.** Clinical Study on Modified Boron Neutron Capture Therapy for Newly Diagnosed Glioblastoma // *Advances in the Biology, Imaging and Therapies for Glioblastoma* / ed. Prof. C. Chen. – 2001. – P. 325–338.
422. **Sauerwein A.** Principles and Roots of Neutron Capture Therapy // *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications* / eds.: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – P. 1–18.
423. **Fitzek M., Thornton A., Rabinov J., Lev M., Pardo F., Munzenrider J., Okunieff P., Bussière M., Braun I., Hochberg F., Hedley-Whyte E., Liebsch N., Harsh G.** Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial // *J. Neurosurgery*. – 1990. – V. 91. – P. 251–260.
424. **Gannett D., Stea B., Lulu B., Adair T., Verdi C., Hamilton A.** Stereotactic radiosurgery as an adjunct to surgery and external beam radiotherapy in the treatment of patients with malignant gliomas // *Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – V. 33. – P. 461–468.
425. **Nwokedi E., DiBase S., Jabbour S., Herman P., Chin J., Amin L.S.** Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme // *Neurosurgery*. – 2002. – V. 50. – P. 41–47.
426. **Shrieve D., Alexander E., Black P., Wen P., Fine H., Kooy H., Loeffler J.** Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome // *J. Neurosurgery*. – 1999. – V. 90. – P. 72–77.
427. **Yamamoto T., Matsumura A.** External Beam BNCT for Glioblastoma Multiforme // *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications* / eds.: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – P. 377–385.
428. **Baumert B.G., Lutterbach J., Bernays R. et al.** Fractionated stereotactic radiotherapy boosts after post-operative radiotherapy in patients with high-grade gliomas // *Radiother. Oncol.* – 2013. – V. 67. – P. 83–190.

429. **Jaaskelainen J., Haltia M., Servo A.** A typical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy and outcome // *Surg. Neurol.* – 1986. – V. 25. – P. 233–242.
430. **Palma L., Celli P., Franco C., Cervoni L., Cantore G.** Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases // *J. Neurosurg.* – 1997. – V. 86. – P. 793–800.
431. **Kawabata S., Miyatake S.-I.** Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Meningiomas // *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications* / eds.: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – P. 399–405.
432. **Nakagawa Y., Kageji T.** Boron Neutron Capture Therapy for Children with Malignant Brain Tumors // *Ibid.* – P. 505–512.
433. **Aihara T., Morita N.** BNCT for Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer // *Ibid.* – P. 417–423.
434. **Imahori Y., Ueda S., Ohmori Y., Sakae K., Kusuki T., Kobayashi T., Takagaki M., Ono K., Ido T., Fujii R.** Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: part II // *Clin. Cancer Res.* – 1998. – V. 4. – P. 1833–1841.
435. **Ono K., Masunaga S., Kinashi Y., Nagata K., Suzuki M., Sakurai Y., Maruhashi A., Kato I., Nakazawa M., Ariyoshi Y., Kimura Y.** Neutron irradiation under continuous BPA injection for solving the problem of heterogenous distribution of BPA // *Advances in neutron capture therapy. Intern. Society for Neutron Capture Therapy, Kagawa, 2006* / eds.: Y. Nakagawa, T. Kobayashi, H. Fukuda. – 2006. – P. 27–30.
436. **Kankaanranta L., Seppälä T., Koivunoro H.** Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – V. 69. – P. 475–482.
437. **Aihara T., Hiratuka J., Nishiike S., Morita N., Uno M., Sakurai Y., Maruhashi A., Ono K., Harada T.** Using BPA alone for boron neutron capture therapy of recurrent head and neck malignancies // *Advances in neutron capture therapy. International Society for Neutron Capture Therapy, Kagawa, 2006* / eds.: Y. Nakagawa, T. Kobayashi, H. Fukuda. – 2006. – P. 5–6.
438. **Ain K.** Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches // *Thyroid.* – 1998. – V. 8. – P. 715–726.
439. **Chandrakanth A., Ashok R.** Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors and treatment approaches // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – V. 13. – P. 453–464.
440. **Pisarev M., Dargosa M., Guillermo J.** Studies on the Possible Application of BNCT to Thyroid Cancer // *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications* / eds.: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – P. 425–430.
441. **Wittig A., Sheu Y., Kaiser G., Lang S., Jockel K., Moss R., Stecher-Rasmussen F., Rassow J., Collette L., Sauerwein W.** New indications for BNCT? Results from the EORTC trial 11001 // *Proc. 13th Intern. Congr. on Neutron Capture Therapy, November 2–7, 2008, Florence, Italy.* – 2008. – P. 39–42.
442. **Hiratsuka J., Morita N., Aihara T., Imajo Y., Maruhashi A., Ono K.** First clinical trial of boron neutron capture therapy for thyroid cancer // *Advances in neutron capture therapy. Intern. Society for Neutron Capture Therapy, Kagawa, 2006* / eds.: Y. Nakagawa, T. Kobayashi, H. Fukuda. – 2006. – P. 7–9.
443. **Kirkwood J., Strawderman M., Ernstoff M., Smith T., Borden E., Blum R.** Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – V. 14, N 1. – P. 7–17.

444. **Geara F., Ang K.** Radiation therapy for malignant melanoma // *Surg. Clin. North Am.* – 1996. – V. 76, N 6. – P. 1383–1398.
445. **Harwood A., Cummings B.** Radiotherapy for mucosal melanomas // *Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1982. – V. 8, N 7. – P. 1121–1126.
446. **Vtyurin B., Medvedev V., Anikin V., Ivanova L., Ivanov V., Fomin S., Omarov A.** Neutron brachytherapy in the treatment of melanoma // *Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – V. 28. – P. 703–709.
447. **Umebayashi S., Uyeno K., Tsujii H., Otcuka F.** Proton radiotherapy for malignant melanoma of the skin // *Dermatology.* – 1995. – V. 190. – P. 210–213.
448. **Hiratsuka J., Fukuda H.** Malignant Melanoma // *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications* / eds.: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – P. 433–446.
449. **Madoc-Jones H., Zamenhof R., Solares G., Harling O., Yam C.-S., Riley K., Kiger S. III, Wazer D., Rogers G., Atkins M.** A phase-I dose escalation trial of boron neutron capture therapy for subjects with metastatic subcutaneous melanoma of the extremities // *Cancer Neutron Capture Therapy* / ed. Y. Mishima. – N.Y.: Plenum Press, 1996. – P. 707–716.
450. **Fukuda H., Hiratsuka J., Kobayashi T., Sakurai Y., Yochino K., Karashima H., Turu K., Araki K., Mishima Y., Ichihashi M.** Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor // *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* – 2003. – V. 26, N 3. – P. 97–104.
451. **Busse P., Zamenhof R., Madoc-Jones H., Solares G., Kiger S., Riley K., Chuang C., Rogers G., Harling O.** Clinical follow-up of patients with melanoma of the extremity treated in a phase I boron neutron capture therapy protocol // *Advances in Neutron Capture Therapy* / eds.: B. Larson, J. Crawford, R. Weinreich. – 1997. – V. I. – P. 60–64.
452. **Palmer M., Goorley J., Kiger W., Busse P., Riley K., Harling O., Zamenhof R.** Treatment planning and dosimetry for the Harvard-MIT Phase II clinical trial of cranial neutron capture therapy // *III Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – V. 53. – P. 1361–1379.
453. **Wittig A., Sauerwein W., Moss R., Steher-Rasmussen F., Nivaart V., Grabbe S., Heimns J., Collette L., Loenen A., Buehmann S.** Early phase I study of BNCT in metastatic malignant melanoma using the boron carrier BPA (EORTC protocol 11011) // *Advances in Neutron Capture Therapy. 2006* / eds.: Y. Nakagawa, T. Kobayashi, H. Fukuda. – 2006. – P. 285–287.
454. **Gonzalez S., Bonomi R., Santa Cruz G., Blaumann H., Larrieu O., Menéndez P., Jiménez Rebagliati R., Longhino J., Feld D., Dagrosa M., Argerich C., Castiglia S., Batistoni D., Liberman S., Roth B.** First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome // *Appl. Radiat. Isot.* – 2004. – V. 61, N 5. – P. 1101–1105.
455. **Roth B., Bonomi R., Gonzalez S., Rebagliati R., Menendez P., Santa Cruz G.** BNCT clinical trials of skin melanoma patients in Argentina // *Advances in Neutron Capture Therapy. 2006* / eds. Y. Nakagawa, T. Kobayashi, H. Fukuda. – 2006. – P. 14–17.
456. **Morita N., Hiratsuka J., Kuwabara C., Aihara T., Ono K., Fukuda H., Kumada H., Harada T., Imajo Y.** BNCT for patients with cutaneous and mucosal melanomas: Report of 4 cases // *Ibid.* – P. 18–20.
457. **Yoshino K., Suzuki A., Mori Y., Kakihana H., Honda C., Mishima Y., Kobayashi T., Kanda K.** Improvement of solubility of p-boronophenylalanine by complex formation with monosaccharides // *Strahlenther Onkol.* – 1989. – V. 165. – P. 127–129.

458. **Fukuda H., Hiratsuka J., Honda C., Kobayashi T., Yoshino K., Karashima H., Takahashi J., Abe Y., Kanda K., Ichihashi M., Mishima Y.** Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using ^{10}B -paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin // *Radiat. Res.* – 1994. – V. 138. – P. 435–442.
459. **Miyatake S., Kawabata S., Kajimoto Y., Aoki A., Yokoyama K., Yamada M., Kuroiwa T., Tsuji M., Imahori Y., Kirihata M., Sakurai Y., Masunaga S., Nagata K., Maruhashi A., Ono K.** Modified boron neutron capture therapy for malignant gliomas performed using epithermal neutron and two boron compounds with different accumulation mechanisms: an efficacy study based on findings on neuroimages // *J. Neurosurg.* – 2005. – V. 103. – P. 1000–1009.
460. **Wittig A., Huiskamp R., Moss R., Bet P., Kriegeskotte C., Scherag A.** Boron analysis and boron imaging in biological materials for boron neutron capture therapy (BNCT) // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2008. – V. 68. – P. 66–90.
461. **Zonta A., Roveda L., Altieri S.** Liver Metastases // *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications* / eds.: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – P. 461–501.
462. **Zonta A., Prati U., Roveda L., Ferrari C., Zonta S., Clerici A., Zonta C., Pinelli T., Fossati F., Altieri S., Bortolussi S., Bruschi P., Nano R., Barni S., Chiari P., Manzini G.** Clinical lessons from the first applications of BNCT on unresectable liver metastases // *J. Phys.: Conf. Ser.* – 2006. – V. 41. – P. 484–495.
463. **Mitin V., Kulakov V., Khokhlov V.** BNCT for canine osteosarcoma // *Advances in Neutron Capture Therapy. 2006* / eds.: Y. Nakagawa, T. Kobayashi, H. Fukuda. – 2006. – P. 135–138.
464. **Futamura G., Kawabata S., Siba H., Kuroiwa T., Suzuki M., Kondo N., Ono K., Sakurai Y., Tanaka M., Todo T., Miyatake S.-I.** A case of radiation-induced osteosarcoma treated effectively by boron neutron capture therapy // *Radiat. Oncol.* – 2014. – V. 9. – P. 1–6.
465. **Suzuki M., Suzuki O., Sakurai Y., Tanaka H., Kondo N., Kinashi Y., Masunaga S., Maruhashi A., Ono K.** Reirradiation for locally recurrent lung cancer in the chest wall with boron neutron capture therapy (BNCT) // *Intern. Canc. Conf. Journ.* – 2012. – V. 1, Iss. 4. – P. 235–238.
466. **Wittig A., Sauerwein W.** Clinical Trials in BNCT: A Challenging Task Therapy // *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications* / eds.: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – P. 369–376.
467. **Wittig A., Collette L., Moss R., Sauerwein W.** Early clinical trial concept for boron neutron capture therapy: a critical assessment of the EORTC trial 11001 // *Appl. Radiat. Isot.* – 2009. – V. 67, N 7-8. – P. S59–S62.
468. **Wittig A., Collette L., Appelman K., Bührmann S., Jäckel M., Jöckel K., Schmid K., Ortman U., Moss R., Sauerwein W.** EORTC trial 11001: distribution of two ^{10}B -compounds in patients with squamous cell carcinoma of head and neck, a translational research/phase 1 trial // *J. Cell Mol. Med.* – 2009. – V. 13, N 8B. – P. 1653–1665.
469. **Wittig A., Malago M., Collette L., Huiskamp R., Bührmann S., Nievaart V., Kaiser G., Jöckel K., Schmid K., Ortman U., Sauerwein W.** Uptake of two ^{10}B -compounds in liver metastases of colorectal adenocarcinoma for extracorporeal irradiation with boron neutron capture therapy (EORTC Trial 11001) // *Intern. Journ. Cancer.* – 2008. – V. 122, N 5. – P. 1164–1171.
470. **Byvaltsev V., Kanygin V., Belykh E., Taskaev S.** Prospects in Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumors // *World Neurosurgery.* – 2012. – V. 78, Iss. 1-2. – P. 8–9.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ОСНОВЫ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ	5
Глава 2. РЕАКТОРНЫЕ ИСТОЧНИКИ НЕЙТРОНОВ	11
Глава 3. УСКОРИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ НЕЙТРОНОВ	22
Циклические ускорители	26
Линейные ускорители	32
Глава 4. УСКОРИТЕЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК ЭПИТЕПЛОВЫХ НЕЙТРОНОВ ИЯФ СО РАН	55
Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией	56
Литиевая нейтроногенирующая мишень	66
Система формирования пучка нейтронов	84
Измерение параметров нейтронного пучка	90
<i>In vitro</i> исследования влияния нейтронного излучения	92
План мероприятий по проведению бор-нейтронозахватной терапии	93
Глава 5. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ: ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДА	99
Глава 6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ	107
Глава 7. ЛИПОСОМЫ КАК СРЕДСТВО СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДОСТАВКИ ¹⁰B	121
Взаимодействие липосом с клетками	128
Поглощение липосом ретикулоэндотелиальной системой	130
Направленный транспорт липосом	131
Подбор характеристик транспортных липосом	133
Типы борсодержащих липосом и способы их доставки	135
Развитие липосомальной доставки бора	138
Эффективность бор-нейтронозахватной терапии при липосомальном транспорте бора и ее перспективы	145
Глава 8. ДОСТИЖЕНИЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ	152
Бор-нейтронозахватная терапия в лечении глиальных опухолей мозга	—
Бор-нейтронозахватная терапия при глиобластомах	154
Бор-нейтронозахватная терапия при злокачественных менингиомах	158
Бор-нейтронозахватная терапия в детской нейроонкологии	159
Бор-нейтронозахватная терапия при опухолях головы и шеи	160
Бор-нейтронозахватная терапия в лечении рака щитовидной железы	162

Бор-нейтронозахватная терапия в лечении меланомы	162
Бор-нейтронозахватная терапия при поражении слизистых оболочек	166
Бор-нейтронозахватная терапия при метастатических поражениях печени	167
Специфические случаи применения бор-нейтронозахватной терапии	170
Бор-нейтронозахватная терапия при радиорезистентном рецидивирующем ра- ке легкого	172
Глава 9. НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ	174
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	181
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	182

Научное издание

Таскаев Сергей Юрьевич
Каныгин Владимир Владимирович

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ

Редактор *И.А. Абрамова*
Художественный редактор *Н.Ф. Суранова*
Обложка *Е.Н. Сентябова*
Оригинал-макет *Е.Н. Зими́на*

Подписано в печать 19.09.2016. Формат 70 × 100 1/16. Усл. печ. л. 17,3. Уч.-изд. л. 16,0.
Тираж 210 экз. Заказ № 224.

Издательство СО РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
E-mail: psb@sibran.ru
Тел. (383) 330-80-50
Отпечатано в Издательстве СО РАН
Интернет-магазин Издательства СО РАН
<http://www.sibran.ru>